

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA EN LA
COLANGITIS BILIAR PRIMARIA (CBP):
ESTUDIO DESCRIPTIVO E IMPLICACIÓN DE NUEVOS
BIOMARCADORES DEL REMODELADO ÓSEO**

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA PRESENTADA POR

Alicia Ruiz Rubí

**Bajo la dirección de los doctores
Santos Castañeda Sanz
Luisa Consuelo García Buey (CIBERehd)
Abelardo Aguilera Peralta**

Madrid, 2017

U N I V E R S I D A D A U T Ó N O M A D E M A D R I D

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA EN LA COLANGITIS BILIAR
PRIMARIA (CBP): ESTUDIO DESCRIPTIVO E IMPLICACIÓN DE
NUEVOS BIOMARCADORES DEL REMODELADO ÓSEO**

ALICIA RUIZ RUBÍ

MADRID 2017

A mis padres, que me dieron
la vida y me dedicaron la suya.
A mi pareja e hijos,
mi razón de ser.

AGRADECIMIENTOS

Antes que a nadie, a mis pacientes, el origen y fin de este trabajo de Tesis Doctoral.

Agradezco especialmente el tiempo dedicado por el Dr. S. Castañeda, así como su interés y optimismo en el proceso, de igual forma al Dr. A. Aguilera con sus aportaciones para que esto saliera adelante. Con mucho cariño a la Dra. L. C. García Buey que, pese a sus circunstancias personales, siempre tuvo fuerzas para recordarme que siguiese adelante y al Dr. R. Moreno Otero con su afectuoso recibimiento al Servicio que cambió mi vida y mi forma de ver la Medicina. A la Dra. M. Trapero pues ella fue el origen e impulsora inicial de todo este trabajo. A la Dra. E. Vicente por sus aportaciones siempre acertadas.

Al Dr. F. Rodríguez Salvanés y a L. Vega de la Unidad de Apoyo Metodológico quienes con su trabajo nos dan la mejor herramienta para objetivar nuestras observaciones sobre el entorno y nuestra ciencia. Al excelente Servicio al que pertencí en mi formación como especialista y quienes tras ese logro continúan apoyándome.

Pero sobre todo a Dani, pareja, compañero y amigo, sin cuyo incondicional apoyo, ni mi tesis ni mi vida serían posibles.

CONTENIDO

CONTENIDO.....	4
RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS.....	6
RESUMEN	10
SUMMARY.....	12
I. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA	14
COLANGITIS BILIAR PRIMARIA	15
CONCEPTO	15
<i>EPIDEMIOLOGÍA.....</i>	<i>15</i>
<i>ETIOPATOGENIA.....</i>	<i>17</i>
<i>CLÍNICA E HISTORIA NATURAL DE LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA.....</i>	<i>18</i>
<i>DIAGNÓSTICO DE LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA</i>	<i>25</i>
<i>MARCADORES SEROLÓGICOS DE LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA</i>	<i>25</i>
<i>ÍNDICES PRONÓSTICOS EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA Y DE RESPUESTA</i>	
<i>TERAPEÚTICA AL AUDC.....</i>	<i>27</i>
<i>ECOGRAFÍA HEPÁTICA EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA</i>	<i>29</i>
<i>ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA.....</i>	<i>30</i>
<i>BIOPSIA HEPÁTICA EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA.....</i>	<i>31</i>
<i>TRATAMIENTO DE LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA</i>	<i>32</i>
<i>TRASPLANTE HEPÁTICO EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA</i>	<i>39</i>
<i>RESUMEN DEL TRATAMIENTO EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA:</i>	
<i>RECOMENDACIONES DE LA GUÍA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA PARA EL</i>	
<i>ESTUDIO DEL HÍGADO 2009.....</i>	<i>41</i>
<i>RESUMEN DEL SEGUIMIENTO EN COLANGITIS BILIAR PRIMARIA.....</i>	<i>42</i>
ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA.....	43
<i>OSTEOPOROSIS.....</i>	<i>44</i>
<i>LA OSTEOPOROSIS EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA.....</i>	<i>46</i>
<i>FACTORES DE RIESGO EN LA OSTEOPOROSIS DE LA COLANGITIS BILIAR</i>	
<i>PRIMARIA.....</i>	<i>47</i>
<i>PATOGÉNESIS DE LA OSTEOPOROSIS DE LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA....</i>	<i>48</i>
<i>NUEVAS PROTEINAS IMPLICADAS EN LA REGULACIÓN DEL METABOLISMO</i>	
<i>ÓSEO</i>	<i>52</i>
<i>ABORDAJE TERAPEÚTICO DE LA OSTEOPOROSIS EN LA COLANGITIS BILIAR</i>	
<i>PRIMRIA.....</i>	<i>62</i>
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	66
HIPÓTESIS.....	67
OBJETIVOS	69
III. PACIENTES Y MÉTODOS	70
<i>DISEÑO</i>	<i>71</i>
<i>ACCESO DIRECTO A LOS DATOS / DOCUMENTO FUENTE.....</i>	<i>72</i>
<i>FINANCIACIÓN.....</i>	<i>73</i>
<i>CONFIDENCIALIDAD</i>	<i>73</i>
<i>LUGAR DE REALIZACIÓN.....</i>	<i>74</i>
<i>VARIABLES A ANALIZAR.....</i>	<i>74</i>
<i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</i>	<i>80</i>

IV. RESULTADOS.....	81
DESCRIPTIVO DE NUESTRA POBLACIÓN SEGÚN FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS DE ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA Y GRADO DE AFECTACIÓN HEPÁTICA.....	82
<i>TABLA 10. Factores de riesgo de osteoporosis.</i>	<i>82</i>
<i>TABLA 11. Valores bioquímicos.</i>	<i>83</i>
<i>TABLA 12. Gravedad de la afectación hepática.</i>	<i>84</i>
PREVALENCIA DE ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA.....	85
BIOMARCADORES ÓSEOS FOSFO-REGULADORES EN UN SUBGRUPO DE MUJERES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA RESPECTO AL GRUPO CONTROL	94
V. DISCUSIÓN	97
PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA.....	98
FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA.....	99
MARCADORES DEL METABOLISMO ÓSEO	101
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA.....	103
FORTALEZAS DEL ESTUDIO	106
DEBILIDADES DEL ESTUDIO.....	107
VI. CONCLUSIONES	108
CONCLUSIONES	109
VII. BIBLIOGRAFÍA	110
BIBLIOGRAFÍA.....	111
VIII. ACTIVIDADES CIENTÍFICAS DERIVADAS DE LA TESIS	123
IX. ANEXOS.....	126
ANEXO 1. CUESTIONARIO PARA EL PACIENTE.....	127
ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	128

RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS

TABLA 1. Historia natural de la enfermedad. Fases de la colangitis biliar primaria.....	21
TABLA 2. Índices pronósticos de la colangitis biliar primaria e índices de respuesta bioquímica al tratamiento con AUDC.....	29
TABLA 3. Escala METAVIR según fibrosis. Correlación con valores de elastografía.....	31
TABLA 4. Estadios histológicos en la colangitis biliar primaria.....	32
TABLA 5. Criterios diagnósticos de osteoporosis de acuerdo a la densidad mineral ósea por DXA según T-score	45
TABLA 6. Biomarcadores más conocidos del remodelado óseo	46
TABLA 7. Criterios de inclusión y exclusión.....	73
TABLA 8. Clasificación Child-Pugh.....	80
TABLA 9. Determinaciones de proteínas implicadas en metabolismo óseo.....	81
TABLA 10. Factores de riesgo de osteoporosis.....	83
TABLA 11. Valores bioquímicos.....	84
TABLA 12. Gravedad de la afectación hepática.....	85
TABLA 13. Valores de DXA en nuestra población comparados con lo descrito previamente.....	86
TABLA 14. Prevalencia de fracturas en nuestra población comparados con literatura previa.....	87
TABLA 15. Índice FRAX.....	87
TABLA 16. Factores de riesgo de osteoporosis según la localización de la misma.....	88
TABLA 17. Variables bioquímicas según la localización de osteoporosis.....	88
TABLA 18. Gravedad de la hepatopatía según la localización de osteoporosis.....	89
TABLA 19. Fracturas e Índice FRAX según la localización de osteoporosis.	89
TABLA 20. Factores de riesgo de osteoporosis según localización de T-score <-1,5.....	90
TABLA 21. Variables bioquímicas según localización de T-score <-1,5.....	90
TABLA 22. Gravedad de la hepatopatía según localización de T-score <-1,5.....	91
TABLA 23. Fracturas e Índice FRAX según localización de T-score <-1,5.....	91
TABLA 24. Factores de riesgo de osteoporosis según presencia de fracturas totales.....	92
TABLA 25. Variables bioquímicas según presencia de fracturas totales.....	92
TABLA 26. Gravedad de hepatopatía según presencia de fracturas totales.....	93
TABLA 27. Factores de riesgo de osteoporosis según localización de las fracturas.....	93
TABLA 28. Variables bioquímicas según localización de las fracturas.....	94
TABLA 29. Gravedad de hepatopatía según localización de las fracturas.....	94

TABLA 30. Características clínicas y factores de riesgo de osteoporosis.....	95
TABLA 31. Variables bioquímicas.....	96

FIGURAS

Figura 1. El sistema RANK/RANKL/osteoprotegerina (OPG) y su relación con citoquinas proinflamatorias.....	50
Figura 2. Eje endocrino hueso-riñón-paratiroides.....	59
Figura 3. Umbral de tratamiento de acuerdo a la Guía ESCEO según los valores de la herramienta FRAX® con DMO.....	77

ABREVIATURAS

AMA Anticuerpos antimitocondriales

ANA Anticuerpos antinucleares

AUDC Ácido ursodeoxicólico

BT Bilirrubina total

Ca Calcio

CAI Colangitis autoinmune

CBP Colangitis biliar primaria

CEIC Comité ético de investigación clínica

CEP Colangitis esclerosante primaria

CMH Complejo mayor de histocompatibilidad

CSIF Factor de inhibición de la síntesis de citocinas

DE Desviaciones estándar

DXA Absorciometría de doble energía de rayos X

DMO Densidad mineral ósea

EASL European Association for the Study of the Liver

EMO Enfermedad metabólica ósea

ERC Enfermedad renal crónica

FAL Fosfatasa alcalina

FasL Ligando Fas

FGF-23 Factor de crecimiento fibroblástico 23

FRAX OP Índice FRAX de fractura osteoporótica mayor con densidad mineral ósea

FRAX HIP Índice FRAX fractura cadera con densidad mineral ósea

GGT Gamma glutamil transpeptidasa

GOT Glutámico-oxalacetato transaminasa o Aspartato aminotransferasa (AST),

GPT Glutámico-pirúvico transaminasa o Alanina aminotransferasa (ALT)

IGF1 Factor crecimiento insulínico tipo 1 o somatomedina C

IL Interleucina

IMC Índice de masa corporal

iNOS Óxido nítrico inducible

KO Knockout

LCAT lecitín-colesterol acil transferasa

MELD Model End Stage Liver Disease

MEPE proteína de la matriz extracelular

NO Óxido nítrico

NOF National Osteoporosis Foundation

OMS Organización Mundial de la Salud

OP Osteoporosis

OPG Osteoprotegerina

P Fósforo inorgánico

PCR Proteína C reactiva

PPAR α Receptor de peroxisoma-proliferador-activado alfa

PTH Hormona paratiroidea o paratohormona

RANKL ligando del receptor activador del factor nuclear NF- κ B

RFGF Receptor de FGF-23

RNA μ Ácido ribonucleico mensajero

SOST Acrónimo del apócope en inglés SclerOSTina

TIPS shunt transyugular intrahepático portosistémico

TNF Abreviatura del inglés tumor necrosis factor

TSH Hormona estimulante tiroidea

TRPV6 Canal receptor de catión de potencial transitorio, subfamilia V, miembro 6

TNFSF6 Fas ligando

VSG velocidad de sedimentación globular

ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA (CBP): ESTUDIO DESCRIPTIVO E IMPLICACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES DEL REMODELADO ÓSEO.

Resumen

INTRODUCCIÓN

La colangitis biliar primaria es una enfermedad colestásica crónica que se asocia frecuentemente a complicaciones, entre las que destacan la osteoporosis (OP), como forma clínica más frecuente de enfermedad metabólica ósea (EMO).

MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo (N=72), subestudio casos y controles pareados (edad, sexo, valor de densidad mineral ósea). Utilizando T-test pareado en medias de varianzas iguales, Wilcoxon pareado en desiguales y Chi-cuadrado o test exacto de Fisher para categóricas. Valor $p < 0,05$ para dos colas fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

58,4 años de media; 88,9% mujeres y 8,9 años de media del diagnóstico. Mayor prevalencia de OP que en población española (lumbar 32,1% vs 9,1% y cuello femoral 15,3% vs 1,3%, $p < 0,001$), mayor osteopenia en cuello femoral (55,6% vs 39%, $p = 0,040$) y sin diferencias en la prevalencia de fracturas respecto a estudios previos españoles de CBP (18,3% fracturas totales, 8,5% vertebrales y 15,5% no vertebrales).

Diferencias estadísticamente significativas en la presencia de fracturas en OP lumbar (totales 10,9% vs 40,9%; $p = 0,004$, vertebrales 8,3% vs 18,2%; $p = 0,01$ y no vertebrales 10,9% vs 27,3; $p = 0,04$) y femoral (totales 17,5% vs 55,6%; $p = 0,01$ y no vertebrales 15,9% vs 33,3%; $p = 0,04$).

Diferencias significativas en la gravedad de la hepatopatía expresada como Child-Pugh B vs A y MELD>12 que se asociaron a fracturas totales (1,8% vs 18,8%; $p=0,03$), vertebrales (1,5% vs 42,9%; $p=0,02$), no vertebrales (1,7% vs 21,4%; $p=0,02$) y múltiples (50% vs 2,9%; $p=0,010$ y 50% vs 1,1%; $p<0,001$ respectivamente) y la OP en cuello femoral con MELD> 12 (3,2% vs 22,2%; $p=0,02$) y mayor valor elastográfico ($8,3\pm 6,8$ kPa vs $15,5\pm 10,4$ kPa; $p=0,014$).

Diferencias estadísticamente significativas en T-Score<-1,5 lumbar y femoral con fracturas totales y valores FRAX de fractura osteoporótica mayor y de cadera.

Las pacientes con CBP presentaron valores superiores de TNF α (29,2 vs 22,3pg/m; $p=0,001$), VSG (38,9 vs 15,4mm/h; $p=0,001$), fosfatemia (3,6 vs 3,2mg/dL; $p=0,014$) y klotho (31,5 vs 29pg/mL; $p=0,006$) y menores de FGF23 (5,91 vs 6,01pg/mL; $p=0,001$), IL-6 (2,1 vs 2,7pg/mL; $p=0,044$) y osteocalcina (19,2 vs 24,2ng/m; $p=0,032$).

CONCLUSIONES

En este proyecto, hemos encontrado una mayor prevalencia de EMO (osteopenia, osteoporosis y/o fracturas) en pacientes con CBP, cuya patogenia parece deberse en parte a la gravedad de la hepatopatía. Estadios precoces de CBP presentaron valores superiores de TNF- α , VSG, fosfatemia y klotho y menores de osteocalcina, FGF23 e IL-6, sugiriendo un daño en la formación del remodelado óseo y un papel inflamatorio como causas posibles de EMO. Por todo ello, confirmamos la utilidad del T-score < -1,5 para estratificar el riesgo de EMO en la CBP.

METABOLIC BONE DISEASE IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS (PBC): DESCRIPTIVE STUDY AND IMPLICATIONS OF NEW BONE REMODELING BIOMARKERS.

Summary

INTRODUCTION

Primary biliary cholangitis is a chronic cholestatic disease frequently associated with systemic complications, including osteoporosis (OP), as the most common clinical form of metabolic bone disease.

METHODS

Descriptive observational study (N = 72) and a substudy of cases and matched controls (age, sex, bone mineral density), using T-test paired in means of equal variances, Wilcoxon paired in unequal and Chi-square or Fisher's exact test for categorical. P value < 0.05 for two tails was considered statistically significant.

RESULTS

58.4 years average; 88.9% women and 8.9 years mean since diagnosis. Higher prevalence of OP than in general Spanish population (lumbar spine (LS) 32.1% vs. 9.1% and femoral neck (FN) 15.3% vs. 1.3%, $p < 0.001$), increased FN osteopenia (55.6% vs. 39%, $p = 0.040$) and no differences in the prevalence of fractures compared to previous studies of PBC (18.3% total fractures, 8.5% vertebral and 15.5% non-vertebral fractures). Significant differences in the presence of fractures in LS-OP (total 10.9% vs. 40.9%, $p = 0.004$, vertebral 84.3% vs. 18.2%, $p = 0.01$ and non-vertebral 10.9 % vs. 27.3, $p = 0.04$) and femoral OP (total 17.5% vs. 55.6%, $p = 0.01$ and non-vertebral 15.9% vs. 33.3%, $p = 0.04$).

Differences in the severity of liver disease expressed as Child-Pugh B vs. A and MELD >12 were associated with total fractures (1.8% vs. 18.8%, $p = 0.03$), vertebral fractures (1.5%, $p = 0.02$), non-vertebral (1.7% vs. 21.4%, $p = 0.02$) and multiple (50% vs. 2.9%, $p = 0.010$ and 50% vs. 1.1%; $p < 0.001$; and FN-OP with MELD > 12

(3.2% vs. 22.2%, $p=0.02$) and higher elastographic value (8.3 ± 6.8 kPa vs. 15.5 ± 10.4 kPa, $p=0.014$). Differences in LS and FN T-score < -1.5 with total fractures and FRAX values of major osteoporotic fracture and hip fracture were observed.

Patients with PBC presented higher values of TNF- α (29.2 vs. 22.3pg/m, $p=0.001$), ESR (38.9 vs. 15.4 mm/h, $p=0.001$), phosphataemia (3.6 vs. 3.2mg/dL; $p=0.014$) and (p=0.001), and klotho (31.5 vs. 29 pg/mL, $p=0.006$) and lower FGF23 (5.91 vs. 6.01 pg/mL; $p=0.001$), IL-6 (2.1 pg / mL vs. 2.7pg / mL; $p=0.044$) and osteocalcin (19.2 vs. 24.2 ng/m, $p=0.032$).

CONCLUSIONS

In this project, we found a higher prevalence of metabolic bone disease (osteopenia, osteoporosis and/or fractures) in patients with PBC whose pathogenesis seems to be due in part to the severity of liver disease. Early stages of PBC presented higher values of TNF- α , ESR, phosphataemia and klotho, and lower levels of osteocalcin, FGF23 and IL-6, suggesting a deterioration in bone remodeling and an inflammatory role as possible causes of metabolic bone disease. Therefore, we confirmed the usefulness of the T-score < -1.5 to stratify the metabolic bone disease risk in PBC.

I. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

CONCEPTO

La colangitis biliar primaria (CBP), anteriormente referida como cirrosis biliar primaria ⁽¹⁾, es una enfermedad crónica de los conductos biliares intrahepáticos, caracterizada por inflamación y necrosis de los colangiocitos en las vías biliares de pequeño y mediano calibre. Como consecuencia del daño primario y del efecto tóxico de las sales biliares retenidas en el hígado puede desarrollarse fibrosis y finalmente cirrosis, con la consecuente insuficiencia hepática secundaria y complicaciones de la hipertensión portal, lo que le hace subsidiaria de trasplante hepático.

La presencia universal de autoanticuerpos (en particular, anticuerpos antimitocondriales (AMA)), la frecuente asociación con enfermedades autoinmunes, la contribución de los linfocitos T en la lesión biliar y otras alteraciones de la inmunorregulación ha llevado a catalogar la colangitis biliar primaria como una enfermedad autoinmune ⁽²⁾.

LA CBP, tal como es conocida en la actualidad, fue reportada por primera vez por Addison en 1851. Aunque el término Cirrosis Biliar Primaria fue establecido por Ahrens en 1950 debido a que muchos pacientes tenían enfermedad hepática avanzada ⁽²⁾. Walker fue el primero que describió la asociación entre seropositividad de AMA y la CBP ⁽³⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

La CBP es una enfermedad genética y autoinmune compleja de patogenia no totalmente conocida, que afecta a todas las razas de forma universal ⁽²⁾. La incidencia y prevalencia de la enfermedad muestran una amplia variabilidad ⁽⁴⁾. Una reciente revisión sistemática refiere una tasa de incidencia de CBP 0,33-5,8 casos/100.000 habitantes con 92% de pacientes mujeres y una prevalencia de 1,91-40,2 casos/100.000 habitantes ⁽³⁾, la cual está aumentando en el tiempo.

Significativamente más común en mujeres, con una relación 9:1 y un pico de edad entre 45 y 65 años, aunque la edad media del comienzo de la enfermedad varía desde los 20 a los 90 años. En la población femenina se calcula una prevalencia de 207 casos por millón de habitantes y en mujeres mayores de 45 años de 860 por millón.

Se ha descrito una incidencia y prevalencia más elevadas en países del norte de Europa y en el norte de los Estados Unidos, habiéndose comunicado la incidencia más alta en Inglaterra y la mayor prevalencia en el norte de los Estados Unidos.

En España se ha comunicado una incidencia intermedia de 1,72 casos/100.000 habitantes/año y una prevalencia de 19,5 casos/100.000 habitantes (5).

La amplia variación comunicada podría explicarse por la existencia de agrupación geográfica, que se justificaría por la relación de factores genéticos y ambientales con la etiopatogenia de la enfermedad, pero por la heterogeneidad de los estudios hace difícil asegurar la importancia de las variaciones regionales.

Otro punto en común en los estudios epidemiológicos publicados es el aumento de la incidencia y la prevalencia de la CBP en las últimas décadas (5). Este diagnóstico temprano, sumado a una mejor atención y un mejor efecto del tratamiento, así como el aumento de la calidad en los métodos de registro, puede influir en un mayor aumento de la prevalencia con respecto al aumento de incidencia de la CBP (6).

El diagnóstico precoz de CBP ha mejorado dramáticamente con las mediciones más precisas de los marcadores de colestasis y mejoras en la detección de los marcadores serológicos clásicos, los anticuerpos antimitocondriales. Además, el pronóstico ha mejorado dramáticamente con la introducción del trasplante hepático en la década de 1970 y 1980 y del tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC, 13–15 mg/kg diarios) en los 80 y 90. Hoy en día, dos de cada tres pacientes diagnosticados con CBP y tratados con AUDC tienen una supervivencia esperada no diferente a la población general y sólo una minoría desarrollarán cirrosis.

Por ello, en Mayo del 2014 se celebró la segunda Conferencia Monotemática en Cirrosis Biliar Primaria, de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), que tuvo lugar en Milán. En esta ocasión, representantes de los pacientes de CBP solicitaron cambiar el nombre de “cirrosis biliar primaria” a “colangitis

biliar primaria" eliminando el estigma de cirrosis" así como todos los malentendidos, desventajas y discriminaciones que emanan de este nombre equivocado en la vida diaria de los pacientes. De "cirrosis" a "colangitis" el cambio tiene importantes implicaciones para los pacientes mejorando sus oportunidades en el trabajo y en su vida social cotidiana (7).

ETIOPATOGENIA

La patogénesis de la CBP no está completamente entendida. Es una compleja enfermedad resultante de la interrelación de una combinación de múltiples factores genéticos y desencadenantes ambientales. Es probable que más de un factor ambiental pueda precipitar y provocar la lesión epitelial del conducto biliar en un individuo genéticamente susceptible. Esto llevará a una respuesta inmune, tanto innata como adaptativa, que conducen a inflamación portal y daño epitelial del conducto biliar (8,9).

Una vez se ha establecido la lesión inmunomediada del conducto biliar la enfermedad progresa debido a colestasis crónica y a la inflamación y cicatrización secundarias.

La implicación genética en la CBP está apoyada por su elevada concordancia en gemelos monocigóticos 63% (10), el aumento de la prevalencia de otras enfermedades autoinmunes en pacientes con CBP y miembros de su familia, y en la constancia de agregación familiar (hermanas de una paciente con CBP tienen 14 veces más riesgo de CBP que la población general) (11). Además, la agregación familiar en la presencia de AMA sugiere un componente hereditario.

Una mayor susceptibilidad en pacientes con variaciones alélicas en los genes del antígeno leucocitario humano (HLA), así como en componentes de la inmunidad innata y adaptativa, apoya la importancia del componente genéticos en la patogenia de la misma. Determinados polimorfismos de genes implicados en la inmunidad (SLCA2 [anión del intercambiador, AE2] y TNF-alfa) se asocia al pronóstico y respuesta al tratamiento con AUDC en un estudio de 258 pacientes (12). Se necesitan más estudios para entender la relevancia de estas observaciones

Actualmente la determinación de marcadores genéticos debe quedar circunscrita al campo de la investigación (13).

Estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el tabaquismo y la CBP (14). Al menos dos estudios indicaron también que fumar cigarrillos se asocia con un estadio de fibrosis más avanzado (15,16). En uno de los estudios, los nunca fumadores tuvieron una fibrosis significativamente menos avanzada (METAVIR fibrosis grado 3 o 4) que los pacientes exfumadores o actuales (16 frente a 33%) (16). Por cada aumento de paquete-año, había un aumento del 5% en la probabilidad de fibrosis avanzada.

CLÍNICA E HISTORIA NATURAL DE LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

Las complicaciones de la CBP incluyen malabsorción, cirrosis, carcinoma hepatocelular y enfermedad metabólica ósea.

Los pacientes con CBP pueden presentar síntomas como fatiga, prurito y/o ictericia, pero la mayoría de ellos están asintomáticos en el momento del diagnóstico. Muy pocos pacientes debutan como una fase avanzada de la enfermedad con complicaciones como la hipertensión portal (ascitis, encefalopatía hepática y hemorragia por varices esofágicas) (2) .

Se ha descrito la presencia de fatiga crónica hasta en el 80% de los pacientes con CBP sin que se conozca su mecanismo patogénico exacto. Se ha relacionado con consecuencias inflamatorias de la colestasis, procesos de neurotransmisión dependientes del sistema nervioso central, disfunción autonómica y con afectación de la calidad del sueño. Estudios recientes han descrito disfunción autonómica hasta en el 70% de los pacientes con CBP (mareos, inestabilidad, mayor frecuencia de caídas, descenso postural de la tensión arterial y cambios en el patrón de sueño)

Actualmente, la enfermedad es diagnosticada en fases más precoces de su evolución. Se pueden distinguir 4 fases diferentes en la historia natural de la CBP (**TABLA 1**): preclínica, asintomática, sintomática y de insuficiencia hepática.

La fase preclínica se define por la aparición de títulos elevados de anticuerpos antimitocondriales (AMA) sin alteración de la bioquímica hepática o aparición de síntomas.

La etapa asintomática se caracteriza por la alteración de la bioquímica hepática en ausencia de síntomas. Actualmente más de la mitad de los pacientes son diagnosticados en esta fase por una elevación incidental y progresiva de fosfatasa alcalina (FAL), que posteriormente puede desarrollar un patrón de colestasis con aumento de gamma glutamil transferasa (GGT) y FAL, llegando a acompañarse de elevaciones leves de aspartato amino transferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y eosinofilia. Series recientes han observado una disminución en la supervivencia de los pacientes en esta fase con respecto a la población general (5). Se desconocen las causas por las que un subgrupo de pacientes nunca desarrolla síntomas o permanece largo tiempo asintomáticos y otros progresan hacia una fase sintomática e incluso insuficiencia hepática a corto plazo.

En la fase sintomática la fatiga y el prurito son los síntomas más comunes. La fatiga en el momento del diagnóstico varía entre un 11 y un 81% sin correlacionarse con la edad, duración de la enfermedad, gravedad de la misma (bilirrubina total e Índice de Mayo) o el uso de AUDC pero sí con la calidad del sueño y la depresión. Su gravedad se ha asociado con la presencia de disfunción autonómica y excesiva somnolencia diurna. Alguna serie la refleja como un factor predictivo independiente de mortalidad (17).

El prurito puede preceder en meses o años a la ictericia en más del 90% de los casos. Otros síntomas de esta fase son los derivados de las manifestaciones de la osteoporosis y de las deficiencia de vitaminas liposolubles (A, D, E y K) por malabsorción. Es frecuente la alteración del metabolismo lipídico sin que se haya demostrado que ello contribuya al desarrollo de enfermedad cardiovascular aterogénica. En ocasiones la hipertensión portal se produce en ausencia de cirrosis, en probable relación con el desarrollo de hiperplasia nodular regenerativa o intensa inflamación periportal en la CBP.

En la fase preterminal caracterizado por el aumento de la bilirrubina tiene un valor pronóstico, habiéndose estimado una supervivencia media de 4 años cuando

alcanza 2,0 mg/dL y de 2 años cuando llega a 6,0 mg/dL. En esta fase, puede haber una mejoría paradójica del prurito, FAL y colesterol.

TABLA 1. Historia natural de la enfermedad. Fases de la colangitis biliar primaria.

FASE DE LA CBP	MANIFESTACIÓN CLÍNICA
PRECLÍNICA	-AMA positivo
ASINTOMÁTICA	-Aumento FAL > 1,5 x VN -Aumento de GGT -Leve aumento de AST y ALT -Hepatomegalia -Esplenomegalia
SINTOMÁTICA	-Fatiga -Prurito -Dolor abdominal -Manifestaciones clínicas de osteoporosis -Déficit de vitaminas liposolubles -Alteración de metabolismo lipídico -Hiperpigmentación -Xantomas y xantelasmas -Manifestación de hipertensión portal: ascitis, hemorragia por varices esofagogástricas
TERMINAL	-Ictericia -Manifestaciones de insuficiencia hepática e hipertensión portal: encefalopatía, ascitis, hemorragia digestiva alta -Hepatocarcinoma

ALT: alanina aminotransferasa; AMA: anticuerpos antimitocondriales; AST: aspartato aminotransferasa; FAL: fosfatasa alcalina; GGT: gamma glutaril transferasa; VN: valor normal.

El pronóstico se iguala al de la población general en los pacientes en fases precoces de CBP que presentan respuesta bioquímica tras el tratamiento con AUDC, pero es frecuente la progresión de la enfermedad y continúa siendo la tercera causa de trasplante hepático en Europa.

ENFERMEDADES ASOCIADAS

La CBP puede asociarse a bacteriuria de repetición, acidosis tubular renal y, como la CBP es un trastorno autoinmunitario, puede asociarse a otros trastornos autoinmunes, entre los que destacan la tiroiditis, la esclerodermia, el síndrome seco, el síndrome CREST, la artritis reumatoide y la enfermedad celiaca.

La tiroiditis autoinmune, el Síndrome de Raynaud y el Síndrome de Sjögren pueden preceder hasta en 4 años el inicio de la CBP (3).

COMPLICACIONES EXTRAHEPÁTICAS

Enfermedad metabólica ósea. Se incluyen en este apartado la osteopenia y la osteoporosis, que son los trastornos óseos característicos de la CBP, y que puede ser reflejo del efecto inhibitorio en el osteoblasto de alguna toxina retenida todavía no bien definida. Raramente, los pacientes desarrollan osteomalacia, que se caracteriza por mineralización ósea disminuida, dolor óseo y fracturas. La enfermedad metabólica ósea en pacientes con CBP se desarrolla más detalladamente en un apartado propio más adelante.

Riesgo cardiovascular en la CBP. Los pacientes con CBP suelen presentar cifras elevadas de colesterol, tanto del colesterol total como del colesterol asociado a LDL y HDL, así como de triglicéridos. La reducción de la actividad plasmática de la enzima lecitin-colesterol acil transferasa (LCAT), así como el descenso en la secreción de ácidos biliares o la infraexpresión de receptores de LDL en los hepatocitos, junto al incremento de la síntesis hepática del colesterol parecen estar implicados en la hiperlipidemia mixta característica de los paciente con CBP.

La hiperlipemia está fuertemente asociada con el riesgo cardiovascular en la población general pero no en los pacientes con CBP ni al monitorizar parámetros de aterosclerosis ni de eventos cardiovasculares. La alta prevalencia de mujeres, con un perfil antiaterogénico (debido al aumento de las cifras de HDL), la escasa prevalencia de obesidad visceral y las elevadas concentraciones de adiponectina podrían explicar esta protección cardiovascular en un escenario hiperlipidémico. La sensibilidad normal a la insulina y la ausencia de esteatosis puede proteger frente al riesgo cardiovascular (18).

Si es preciso iniciar tratamiento hipolipemiente, las estatinas son una terapia segura aún cuando sean anormales los análisis de función hepática (19). Los fibratos han sido usados de forma segura en algunos pacientes (20), pero ocasionalmente se ha producido una elevación paradójica del colesterol sérico (21) .

Xantomas. Menos del 5% de los pacientes con CBP desarrollan xantomas, que son depósitos de colesterol en la piel. Los xantelasmas (placas amarillentas y suaves llenas de colesterol, que generalmente aparecen bilateralmente en la zona medial de los párpados) son más comunes y pueden llamar la atención.

- Xantomas tuberosos ocurren típicamente en las superficies extensoras como en las rodillas y codos, no causan síntomas y no requieren tratamiento.
- Xantomas planos pueden aparecer en las palmas de manos y pies y normalmente son dolorosas. Estos xantomas pueden limitar la destreza manual y los plantares pueden hacer doloroso el caminar.

Estas lesiones se producen en pacientes con cifras de colesterol mayores de 600 mg/mL (15,6 mmol/L) durante más de 3 meses (22). Este grado de hipercolesterolemia es raro en pacientes con CBP y generalmente los xantomas aparecen sólo en pacientes con mucha ictericia ya candidatos a trasplante hepático. Los xantomas planos suelen limitar de forma llamativa la calidad de vida por lo que suelen ser tratados con plasmaféresis de gran volumen realizadas a intervalos de 1 o 2 semanas (23). Cada plasmaféresis reduce el colesterol al 50% aproximadamente. Cuando los niveles de colesterol son normales, los xantomas desaparecen gradualmente. Sin embargo, esta técnica es cara, inconveniente e indicada sólo en una minoría de los pacientes con CBP, la mayoría de esos pacientes se someten a trasplante por la gravedad de la hepatopatía.

Anemia. La anemia ferropénica es un problema en algunos pacientes con CBP en fase temprana. Estos pacientes pueden tener una hemorragia intermitente oculta por gastropatía congestiva o varices esofágicas más que una hemorragia alta masiva, usualmente asociada a hipertensión portal.

La terapia comienza estableciendo el diagnóstico de ferropenia y empezar con la reposición oral de hierro. Si esto es ineficaz, se debe realizar tratamiento para prevención de hemorragia por hipertensión portal.

1. Si varices esofágicas o gastropatía de hipertensión portal documentado mediante gastroscopia, iniciar un betabloqueante no selectivo como el propranolol en una dosis que disminuya la frecuencia cardiaca en un 25%.
2. Si esto no resulta exitoso y se documenta hemorragia crónica gastrointestinal, se debe considerar ligadura de varices esofágicas.
3. En pacientes con CBP más avanzada y cuya hemorragia no se controla mediante las técnicas previas, se indica colocar un stent para realizar un shunt transyugular intrahepático portosistémico (TIPS) y evaluación de trasplante hepático.

Fatiga. La fatiga es común en los pacientes con CBP y puede ser gravemente debilitante. No hay tratamiento aprobado para ello. El trasplante hepático no parece mejorar los síntomas sistémicos, particularmente la fatiga (24). No se ha observado beneficio con ondansetron en un estudio controlado randomizado y se produjo estreñimiento más frecuentemente que con placebo (25). Datos observacionales de dos grupos separados encontraron beneficio con el modafinilo posiblemente porque mejora la somnolencia diurna que se correlaciona con la fatiga en la CBP (26-28). Los efectos adversos incluyen insomnio, náuseas, nerviosismo y cefaleas.

Sequedad de ojos, boca y vagina. La Guía del 2009 de la Asociación Americana Para el Estudio del Hígado recomienda:

- Para el ojo seco: lágrimas artificiales inicialmente más de tres veces al día y pilocarpina o cevimeline en pacientes refractarios a lágrimas artificiales.
- Para la disfagia y boca seca: ingerir líquidos para tragar comida sólida. Se pueden intentar substitutos de saliva y se pueden usar pilocarpina o cevimeline en pacientes refractarios a ello.
- Sequedad vaginal: se pueden dar lubricantes. En mujeres postmenopáusicas se recomiendan preparados de estrógenos. Evitar cremas de cortisona.

Malabsorción y esteatorrea. Los pacientes con CBP avanzada pueden desarrollar malabsorción y esteatorrea, que a su vez puede conducir a deficiencias de vitaminas liposolubles con sus diferentes síntomas asociados.

Hipotiroidismo. Aproximadamente el 20% de los pacientes con CBP tienen o desarrollarán hipotiroidismo (29). El test más exacto para el diagnóstico del hipotiroidismo primario es una elevación en la concentración sérica de la hormona estimulante del tiroides (TSH). Las proteínas unidas a hormona tiroidea en suero están aumentadas en la CBP, como resultado la T4 total pero no la T4 libre puede ser normal (30).

COMPLICACIONES HEPÁTICAS

Las complicaciones derivadas de la progresión de la CBP no conllevan grandes diferencias con las de otras hepatopatías crónicas. La progresión de la fibrosis conduce a una cirrosis hepática con sus posibles descompensaciones: encefalopatía hepática, descompensación edemo-ascítica, peritonitis bacteriana espontánea, hemorragia digestiva alta por varices esofágicas y/o gástricas, síndrome hepatorrenal y el aumento de la incidencia del carcinoma hepatocelular.

Destacar que, en pacientes con CBP, las varices esofágicas pueden desarrollarse antes de la aparición de otros datos de cirrosis, posiblemente por la inflamación presinusoidal y la fibrosis subsecuente inducida por los granulomas (31). La supervivencia a los 3 años tras hemorragia varicosa es alrededor del 5% (13).

El hepatocarcinoma es una de las complicaciones terminales en la CBP con una incidencia global de entre 0,7% y 3,8% de los casos, pudiendo ser mayor del 14% cuando la enfermedad se encuentra en estadio cirrótico. Su incidencia se está incrementando, quizás asociada a una mayor supervivencia de los pacientes incluso con cirrosis o hipertensión portal. La ausencia de respuesta bioquímica representa un factor de riesgo independiente de hepatocarcinoma en CBP, junto al género masculino y el estadio de cirrosis. El tratamiento estándar es el trasplante hepático. A los pacientes no candidatos a trasplante, se pueden realizar terapias locorregionales como la ablación o quimioembolización. El tratamiento con

Sorafenib mejora la supervivencia alrededor de 3 meses en los carcinomas hepatocelulares metastásicos o enfermedad que no es susceptible de terapias locorregionales⁽³²⁾.

En cuanto a la gestación en las pacientes con CBP, el embarazo es seguro en mujeres que tengan una enfermedad hepática estable y controlada, pero es frecuente el rebote bioquímico con incremento de las cifras de FAL, GGT y transaminasas tras el parto, habiéndose descrito en más del 50% de las mujeres con CBP. En casos aislados se ha observado una rápida progresión de la enfermedad tras el parto.

Uno de los mecanismos implicados en el rebote bioquímico tras el parto es la privación estrogénica, además de que, tras el parto, desaparece el sistema de inmunosupresión instaurado durante la gestación para proteger al feto. Por ello, se recomienda el uso de anticonceptivos de barrera en lugar de hormonales. Los anticonceptivos orales no están contraindicados en mujeres con CBP pero pueden inducir o empeorar el prurito⁽¹³⁾.

DIAGNÓSTICO DE LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

El diagnóstico de la CBP se puede realizar con confianza en un paciente adulto que presenta una elevación no justificada de fosfatasa alcalina (FAL) hepática de al menos 6 meses y la presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA) en suero por encima de 1/40 y/o AMA tipo M2⁽³³⁾.

La biopsia hepática no es esencial para el diagnóstico de la CBP en estos pacientes, pero permite evaluar el estado de actividad y la fase de la enfermedad.

MARCADORES SEROLÓGICOS DE LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

Los AMA, son detectados en más del 90% de los individuos afectados y su especificidad es mayor del 95⁽³⁴⁾. La reactividad de AMA se estudia clásicamente por inmunofluorescencia y se considera positiva en un título de 1/40⁽³⁵⁾. La

identificación de las dianas moleculares antigénicas mitocondriales ha permitido la creación de determinaciones con proteínas recombinantes que aumentan la sensibilidad y especificidad del test. Si está disponible, la anti-AMA-M2 (anti-PDC-E2) puede ser una alternativa útil.

Se ha observado un incremento de la prevalencia de AMA en parientes de pacientes de primer grado de CBP con respecto a la descrita en la población general (13,1% vs. 1%), aumentando la prevalencia en los casos de mujeres. No se ha establecido aún el valor del cribado de CBP en los familiares de primer grado, pero se recomienda la determinación periódica de FAL y determinar los títulos de AMA en caso de elevación de la FAL.

Se puede detectar anticuerpos antinucleares (ANA) no específicos al menos entre el 50% y el 72% de los sueros procedentes de pacientes con CBP. Los dos patrones por inmunofluorescencia indirecta de los ANA asociados específicamente a la CBP son un patrón de punteado periférico alrededor de la membrana nuclear, característico de la proteína Gp210 de los poros de dicha membrana, y un patrón de moteado múltiple en toda la extensión del núcleo, característico de la proteína asociada al cuerpo nuclear Sp100 (proteínas de la leucemia promielocítica) que se pueden presentar en el 25% de los pacientes con CBP y tienen una alta especificidad para CBP (>95%) pudiendo ser usados como marcadores de CBP si los AMA están ausentes. De todas formas, su sensibilidad es baja (34-35).

La presencia de anticuerpos antinucleares (en particular, antiGp210, antiSp100 y anticuerpos del anticentrómero) puede identificar un subgrupo de pacientes en mayor riesgo de progresar a insuficiencia hepática (36-39).

Los pacientes con CBP AMA negativos se piensan pueden tener un curso clínico y una respuesta al tratamiento similar que los pacientes con CBP AMA positivos (40-41).

La FAL sérica y la GGT están elevadas en la CBP; las aminotransferasas (ALT, AST) y la bilirrubina conjugada pueden estar también elevadas, pero no son tan diagnósticas. El colesterol sérico está habitualmente elevado como en otras condiciones colestásicas. Alteraciones en el tiempo de protrombina, albúmina sérica y bilirrubina conjugada se observan solamente en la enfermedad avanzada.

Los individuos AMA-positivos con FAL normal tienen riesgo de desarrollar CBP durante su seguimiento ⁽⁴²⁾ por lo que deben ser revaluados en intervalos anuales clínica y bioquímicamente ⁽⁴³⁾. Un estudio longitudinal con una media de seguimiento de 18 años observó el desarrollo de colestasis en el 83% y el desarrollo de síntomas en un 79% de los pacientes AMA positivos de forma aislada. La media de tiempo a la aparición de alteraciones permanentes de la bioquímica hepática fue de 5,5 años (1-20 años). La progresión a la fase sintomática es variable, sin que se conozcan factores definidos de dicha evolución. Faltan estudios prospectivos a largo plazo que permitan conocer si todos los pacientes con AMA positivos desarrollan la enfermedad pero parece improbable dado que la prevalencia de AMA en la población general puede ser de 0,5-1%. Además, se han observado AMA positivos en otras situaciones clínicas como en infecciones urinarias de repetición (posible reacción cruzada con antígenos mitocondriales de *Escherichia coli* 52%) o por respuesta al estrés oxidativo inducido en el fallo hepático agudo (46%) ⁽⁵⁾ o en pacientes con infección por virus de la hepatitis C que tiene una prevalencia del 8% de AMA positivos ⁽³⁾ pero pueden tener CBP e infección por VHC.

Los pacientes con CBP típicamente presentan niveles elevados de inmunoglobulina M, un hallazgo característico acompañante, aunque no patognomónico.

ÍNDICES PRONÓSTICOS EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA Y DE RESPUESTA TERAPEÚTICA AL AUDC

Se han recomendado diferentes índices para valorar la respuesta al tratamiento con AUDC. El índice de Barcelona considera respuesta un descenso del 40% de las cifras de FAL o su normalización al año de tratamiento. El índice de Róterdam considera la normalización de las cifras de bilirrubina y albúmina tras un año de tratamiento. El índice de Toronto valora un descenso de las cifras de FAL por debajo de 1,76 veces los valores normales a los 2 años de tratamiento. En la práctica clínica, los índices más utilizados son el de París I para pacientes con CBP avanzada (estadio 3 y cirrosis) y el París II para pacientes con CBP en estadios precoces (estadio 1 y 2). El índice de París I considera respuesta un descenso de las

cifras de FAL a <3 veces los valores normales, la normalización de las cifras de bilirrubina y un descenso al menos 2 veces los valores normales de AST. El índice París II para pacientes con CBP en estadios precoces delimita la respuesta en un descenso de las cifras de FAL y AST por debajo de 1,5 veces los valores normales, junto a la normalización de las cifras de bilirrubina. Los pacientes que alcanzan respuesta terapéutica al año de tratamiento con AUDC tienen una supervivencia similar a la esperada para la población general de su edad y sexo. Por lo tanto, en la monitorización del tratamiento, debemos incluir cifras de AST, de bilirrubina total y de FAL, sin necesidad de monitorizar la evolución de las cifras de GGT o ALT.

TABLA 2. Índices pronósticos de la colangitis biliar primaria e índices de respuesta bioquímica al tratamiento con AUDC.

Índice Mayo	$R = 0,051 \times \text{edad} + 1,209 \times \log_e \text{bilirrubina} + 3,304 \times \log_e \text{albúmina} + 2,754 \times \log_e \text{tiempo de protrombina} + 0,675 \times \text{edema}^*$
MELD	FÓRMULA MELD = $9.57 \times \text{Ln (creatinina mg/dl)} + 3.78 \times \text{Ln (bilirrubina total mg/dl)} + 11.2 \times \text{Ln (International Normalized Ratio)} + 6.43$.
CHILD-PUGH	Descrito en TABLA 8
APRI	Índice AST/ plaquetas
Índice París I (CBP avanzada)	Niveles FAL <3 x VN, AST <2 x VN y bilirrubina total normal
Índice París II (CBP no avanzada)	FAL < 1,5 x VN, AST < 1,5 x VN y bilirrubina total normal
Índice de Barcelona	Descenso de las cifras de FAL > 40%
Índice de Róterdam	Niveles de bilirrubina y/o albúmina normales
Índice de Toronto	Niveles de FAL < 1,67 x VN a los 2 años de tratamiento
GLOBE score	Score = $0,044378 \times \text{edad de inicio de AUDC} + 0,93982 \times \text{Ln (bilirrubina por encima de VN al año)} + 0,335648 \times \text{Ln (FAL por encima de VN al año)} - 2,266708 \times \text{albúmina por debajo de VN al año} - 0,002581 \times \text{recuento plaquetas (10}^9\text{/L) al año} + 1,216868$.

AUDC: ácido ursodesoxicólico; FAL: fosfatasa alcalina; VN: valor normal.

*0 = no hay edemas sin diuréticos; 0,5 = edema con diuréticos o edema resuelto con diuréticos; 1 = edema a pesar de diuréticos

Todos los índices valoran la respuesta bioquímica al año de tratamiento con AUDC excepto el índice de Toronto que lo valora a los 2 años de tratamiento.

Dentro de los múltiples modelos matemáticos de supervivencia que han sido propuestos también se encuentra el índice de Mayo. La ventaja de este modelo

sobre los otros, fue la no inclusión de datos histológicos obviando con ello la biopsia hepática. Se basaron en un ensayo aleatorio realizado en 312 pacientes, evaluando 45 características clínicas y de laboratorio, seleccionando aquellas con mayor valor pronóstico. El modelo fue posteriormente validado en 106 pacientes. Contiene 5 variables: edad, bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina y presencia o ausencia de edema periférico o ascitis, que permiten hallar una constante a partir de la cual se ha calculado una escala de valor pronóstico.

Sugieren que el trasplante hepático se emprenda cuando la supervivencia estimada a los seis meses sea menor del 8%. Seis meses es utilizado como el punto de corte ya que este es el momento cuando la supervivencia después del trasplante se convierte en mejor que la supervivencia sin trasplante (suponiendo que un órgano está disponible para el trasplante dentro de seis meses).

Excelente supervivencia a corto y largo plazo ha sido descrita repetidamente tras el trasplante hepático en la CBP.

ECOGRAFÍA HEPÁTICA EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

La ecografía abdominal está indicada en todos los paciente con elevación de FAL y GGT para descartar una dilatación de la vía biliar intra o extrahepática o lesiones focales hepáticas. No hay características ecográficas específicas de la CBP, con la particularidad de que el árbol biliar debe aparecer normal. Los datos de CBP avanzada son como los vistos en otras formas de cirrosis.

Estudios recientes han demostrado una incidencia de hepatocarcinoma similar a la existente en otras causas de cirrosis como la infección por VHC o el abuso en la ingesta etílica. Ello justifica el cribado de carcinoma hepatocelular en aquellos pacientes que han desarrollado cirrosis (44,45).

ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

Corpechot ha comparado recientemente la estimación de la rigidez hepática mediante elastografía transitoria (FibroScan®; Echosens, París, Francia) con los hallazgos histológicos en pacientes con CBP ⁽⁴⁶⁾ obteniendo una correlación significativa con el grado de fibrosis y el estadio histológico y comparándolo con el estadio de fibrosis según la escala METAVIR en una cohorte de 103 pacientes con CBP, confirmando su capacidad diagnóstica en la cuantificación de la fibrosis en estos pacientes. Los umbrales de la rigidez hepática que discrimina los estadios de fibrosis se especifican en la siguiente tabla.

TABLA 3. Escala METAVIR según fibrosis. Correlación con valores de elastografía.

ESTADIO	CORRESPONDENCIA HISTOLÓGICA	VALOR DE ELASTOGRAFÍA
F0	No fibrosis	
F1	Fibrosis portal sin septos	$\geq 7,1$ kPa
F2	Fibrosis periportal	$\geq 8,8$ kPa
F3	Puentes de fibrosis entre espacios porta	$\geq 10,7$ kPa
F4	Cirrosis	$\geq 19,6$ kPa

En un análisis multivariante ⁽⁴⁶⁾ se vio que un aumento de 2,1 KPa/año incrementa 8,4 veces el riesgo de que se produzca descompensación hepática, trasplante hepático o muerte ($p < 0,0001$).

La capacidad de estimación de la fibrosis fue superior con la elastografía transitoria que con cualquiera de los test serológicos ⁽⁴⁷⁾. Tampoco la combinación de alguno de los test serológicos con la elastografía transitoria mejoró la capacidad de estimación de la fibrosis ⁽⁴⁶⁾. Más recientemente, en lugar de su capacidad de estimación de la fibrosis, ha sido comunicada la capacidad pronóstico del APRI tanto basalmente como al año de seguimiento con tratamiento. Un índice AST/plaquetas $> 0,54$ se ha mostrado como un punto de corte de mal pronóstico para mortalidad o trasplante (HR: 2,4; $p < 0,001$) ⁽⁴⁸⁾.

BIOPSIA HEPÁTICA EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

La biopsia hepática es necesaria para el diagnóstico de la CBP en ausencia de anticuerpos específicos de CBP y también puede ser útil cuando hay presencia de una elevación desproporcionada de transaminasas séricas ($AST > 5 \times VSN$) y/o de los niveles de IgG, para identificar procesos adicionales o alternativos (descartar hepatitis autoinmune coexistente, si se sospecha otra hepatopatía como enfermedad hepática grasa no alcohólica, sarcoidosis, ductopenia idiopática o colangitis esclerosante de pequeño ducto ⁽⁴⁴⁾).

El solapamiento de CBP y hepatitis autoinmune puede ser más común en gente de herencia hispánica ⁽⁴⁹⁾ y parece tener un curso más agresivo que la CBP sola con inicio más temprano de hipertensión portal y necesidad de trasplante ⁽⁵⁰⁾.

Los hallazgos histológicos de la CBP se clasifican generalmente en una escala del cero al cuatro según ha sido propuesto por Ludwig ⁽⁵¹⁾ y Scheuer ⁽⁵²⁾ de acuerdo al grado de daño de los conductos biliares, inflamación y fibrosis.

TABLA 4. Estadios histológicos en la colangitis biliar primaria.

FASE	HISTOLOGÍA
0	Hígado normal
1	Inflamación y/o fibrosis confinado a áreas portales
2	Inflamación y/o fibrosis confinado a áreas portales y periportales
3	Fibrosis en puente
4	Cirrosis

La obliteración focal del conducto con formación de granulomas es lo que ha sido denominado como lesión ductal florida y se considera casi patognomónica de la CBP cuando está presente.

El hígado no es está lesionado de forma uniforme y características de los cuatro estadios de CBP pueden coexistir simultáneamente en una sola biopsia. El estadio histológico más avanzado es el que se debe usar para el estadiaje histológico.

TRATAMIENTO DE LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

1. Ácido ursodesoxicólico

Durante las dos décadas pasadas, la creciente evidencia que se ha acumulado indica que el ácido ursodesoxicólico (AUDC; 13–15 mg/kg/d) es el tratamiento de elección con los pacientes con CBP basados en estudios controlados frente a placebo y los análisis más recientes basados en estudios de casos y controles a largo plazo. El AUDC ha demostrado ejercer un efecto anticoléstático en varios desórdenes colestáticos (2).

El AUDC se puede administrar en una única toma diaria aunque las dosis únicas al día pueden favorecer la aparición de diarrea y es recomendable comenzar con dosis fraccionadas que pueden unificarse tras los primeros meses y comprobar su tolerancia.

Varios mecanismos potenciales y sitios de acción del AUDC han sido desentrañados en estudios experimentales y clínicos que podrían explicar su efecto beneficioso: propiedades coleréticas y desplazamiento de los ácidos biliares tóxicos de la bilis, propiedades inmunomoduladoras disminuyendo la expresión de moléculas de HLA-I en los hepatocitos y la producción de inmunoglobulinas, interleucinas e interferón gamma y propiedades citoprotectoras al estabilizar la membrana celular.

Su relativa contribución a la acción anticoléstática del AUDC puede depender del tipo del daño colestático. En las fases tempranas de la CBP, puede prevalecer la protección de los colangiocitos dañados contra el efecto tóxico de los ácidos biliares. En las colestasis más avanzadas puede ser relevante la estimulación de la secreción hepatocelular aumentando principalmente los mecanismos postranscripcionales incluyendo la estimulación de la síntesis, orientación e inserción en la membrana apical de los transportadores (53). Además, la estimulación de la coleresis ductular alcalina y la inhibición de la apoptosis de los hepatocitos y colangiocitos inducida por los ácidos biliares, pueden tener un cierto papel en el efecto beneficioso del AUDC en la CBP (53).

El AUDC ha demostrado que disminuye de forma marcada los niveles séricos de bilirrubina, FAL, GGT, colesterol e inmunoglobulina M y disminuye el daño histológico estructural en los paciente con CBP en comparación con el tratamiento con placebo (54-58). Es más, el tratamiento a largo plazo con AUDC retrasa la progresión histológica de la enfermedad en los pacientes cuyo tratamiento se inició en una fase temprana (58,59), aunque no se han observado efectos significativos en la fatiga ni en el prurito en estos ensayos.

Aún no ha sido mostrado un claro efecto beneficioso del AUDC en la supervivencia en ninguno de los estudios anteriormente mencionados, probablemente debido al número limitado de pacientes y los periodos de observación muy cortos para una enfermedad de progresión lenta.

De hecho, el efecto beneficioso del AUDC en la supervivencia ha sido demostrado en análisis combinados de datos de cohortes franceses y canadienses seguidas durante cuatro años (60). En estos análisis, el tratamiento con AUDC se asoció con una reducción significativa del fallecimiento o trasplante hepático. Este beneficio fue en pacientes con enfermedad moderada y grave pero no en aquellos con enfermedad leve (bilirrubina sérica < 1.4 mg/dL (24 mmol/L), fases histológicas I o II), en quienes la progresión a una enfermedad terminal no ocurría en el periodo de observación de cuatro años (60). Los resultados afirmativos en supervivencia han sido desafiados por meta-análisis que incluyen una mayoría de estudios con duración máxima de dos años utilizando dosis de AUDC las cuales hoy sabemos que son inefectivas (61,62).

La inclusión de ensayos en los que la duración de tres meses a dos años para una enfermedad con una duración estimada de dos décadas sin intervención, puede servir para analizar efectos bioquímicos del tratamiento médico pero ciertamente lleva el riesgo de diluir la información necesaria para un buen análisis de supervivencia. Por lo tanto, no es sorprendente que un metanálisis que excluya estudios de corta duración (menos de 24 meses) y aquellos que usan dosis inefectivas de AUDC (menos de 10 mg /kg /d) concluyera que el uso a largo plazo del AUDC mejora significativamente el tiempo libre de trasplante y retrasa la progresión histológica en pacientes en fases tempranas (63,64).

Estudios recientes han demostrado efectos favorable del AUDC en la supervivencia a largo plazo en pacientes con CBP que reciben dosis estándar (13–15 mg/kg/d) más de 10-20 años ⁽⁶⁵⁾. El tratamiento con AUDC llevó a una supervivencia libre de trasplante similar a la de una población sana emparejada por edad y sexo en pacientes con una enfermedad temprana ^(58,66,67) y a mejorar la supervivencia en comparación con la supervivencia estimada calculada al principio del tratamiento según el índice de riesgo de Mayo para la CBP.

Curiosamente, una “buena respuesta bioquímica” al AUDC, definida como un descenso > 40% o normalización de los niveles pretratamiento de la FAL en un año (“Criterios de Barcelona”) se asoció con una excelente supervivencia libre de trasplante a 14 años de seguimiento, similar al previsto para la población estandarizada ⁽⁵⁸⁾. El impacto pronóstico de los “Criterios de Barcelona” fue confirmado en una cohorte grande independiente de pacientes con CBP que tenían una bilirrubina sérica ≤ 1 mg/dl (17 micromol/L), FAL ≤ 3 veces el valor límite normal (VN) y AST ≤ 2 VN (“Criterios de Paris”) tras un año de tratamiento en el que se identificó aún mejor a aquellos con un pronóstico favorable a largo plazo, libre de trasplante del 90% (vs 51%) a los 10 años ⁽⁶⁸⁾. Pero existen otros índices como se recoge y explica en la **TABLA 2**, de forma que los pacientes que alcanzan una respuesta terapéutica, logran una supervivencia similar a la esperada para la población general de su edad y sexo.

Por lo tanto, el tratamiento con AUDC se ha asociado a buenos resultados en los pacientes con CBP pero existen factores que se han asociado con un peor pronóstico entre los que se incluyen la presencia de síntomas en el momento del diagnóstico, FAL y los niveles de bilirrubina, la etapa histológica más avanzada, la presencia de ANA, fumar cigarrillos y ciertos polimorfismos genéticos. La edad y el sexo son los factores más importantes en la predicción de la respuesta terapéutica. Los hombres responden menos que las mujeres (72% frente a 80%) y los jóvenes (menores de 30 años) responden menos que los mayores consiguiendo respuestas terapéuticas por debajo del 50% frente a más del 90% en pacientes mayores de 70 años ⁽⁶⁹⁾. Los anticuerpos anti Gp-210 positivos, se han asociado a una mayor progresión de la enfermedad y a una menor tasa de respuesta terapéutica.

Se estima que a los 4 años de tratamiento un tercio de los pacientes tratados con AUDC, mostrará una respuesta subóptima (20-40% dependiendo los índices de valoración de la respuesta utilizados) y requerirá terapias adicionales. Además un 25% de los pacientes en estadio 3 de fibrosis progresa a cirrosis a pesar de recibir tratamiento con AUDC ⁽⁴⁸⁾. Así que, debido a esto, se necesitan opciones terapéuticas adicionales para aquellos pacientes que fracasan en alcanzar una “buena respuesta bioquímica” con el AUDC.

2. Corticoesteroides y otros agentes inmunosupresores

En pacientes con respuesta subóptima al AUDC (BT > 1 mg/dL, FAL > 1,5 VN, AST > 1,5 VN) lo primero que hay que plantearse es si son realmente no respondedores o si, tras una respuesta inicial se produce un empeoramiento (breakthrough). En ambos casos es importante descartar si hay datos a favor de un solapamiento CBP-hepatitis autoinmune, como la presencia de IgG, hepatitis de la interfase o elevación de BT, AST y FAL. La mejor opción sería añadir budesonida (3-9 mg/día) o prednisona 30 mg/día o 0,5 mg/kg/día + azatioprina (50-100 mg/día). En caso de no respuesta a los inmunosupresores se puede añadir micofenolato-mofetilo 1,5 g/día.

La prednisolona mejora los niveles serológicos hepáticos pero empeoran marcadamente la densidad mineral ósea en pacientes con CBP ⁽⁷⁰⁾ lo que contraindica su uso a largo plazo en la CBP. La prednisolona (10 mg/ d durante 9 meses), en combinación con el AUDC (10 mg/kg/d), ejercía efectos beneficiosos en algunos de los hallazgos de la histología hepática en la fase temprana de la CBP en comparación con sólo AUDC ⁽⁷¹⁾. Asimismo, la budesonida en combinación con el AUDC mostró resultados bioquímicos e histológicos favorables en la fase temprana de la enfermedad ^(72,73), pero no en la enfermedad avanzada ⁽⁷⁴⁾ ⁽⁷⁵⁾. Verdaderamente, se necesitan estudios con un mayor tiempo de seguimiento usando la combinación de budesonida y AUDC en pacientes con una enfermedad en fase temprana que no respondan adecuadamente al AUDC para confirmar su seguridad y sus efectos en posponer la necesidad de trasplante. Por todo ello, la budesonida no debe ser administrada a pacientes cirróticos.

Otros agentes inmunosupresores como la azatioprina (76), la ciclosporina (77), el metotrexato (78-80), el clorambucilo (81) y el micofenolato mofetilo (82) demostraron ser marginalmente efectivos, inefectivos o potencialmente dañinos durante el tratamiento a largo plazo y, en la actualidad, no pueden ser recomendados de forma indiscriminada para el tratamiento estándar de la CBP.

3. Fibratos

Los fibratos son sustancias químicas derivadas del ácido fíbrico (ácido clorofenoxiisobutírico). Actúan estimulando los receptores nucleares denominados “receptores activados de proliferación de los peroxisomas” (PPAR). Por sus acciones en el organismo, se utilizan para el tratamiento de la hipertrigliceridemia, aunque la mayoría de los derivados del ácido fíbrico presentan efectos antitrombóticos potenciales, incluyendo la inhibición de la coagulación y el aumento de la fibrinólisis.

En pacientes sin respuesta a AUDC y sin datos de solapamiento, la opción recomendada es añadir bezafibrato (400 mg/día) o fenofibrato (200 mg/día), ya que puede mejorar la respuesta bioquímica (cifras de FAL, GGT, transaminasas y perfil lipídico), además del prurito, aunque hasta un 20% de los casos suspende la medicación por efectos adversos y la recidiva bioquímica tras la retirada es la norma (83).

4. Ácido obeticólico

El ácido obeticólico es un ácido semisintético análogo del ácido quenodesoxicólico que es capaz de activar selectivamente el receptor hormonal nuclear receptor farnesoide (FXR). El ácido obeticólico es aproximadamente unas 100 veces más potente que el ácido quenodesoxicólico humano.

Se ha demostrado que el uso conjunto de ácido obeticólico y AUDC permitió mejorar el perfil hepático de los pacientes con CBP y respuesta subóptima al AUDC (FAL > 2 VN tras un año de tratamiento con AUDC). El obeticólico puede también usarse en monoterapia en pacientes intolerantes al AUDC.

No obstante se produjo un incremento en los niveles de colesterol asociado a lipoproteína de baja densidad (LDL) y un descenso del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL), al tiempo que se incrementó la tasa de prurito ⁽⁸⁴⁾.

Estos hallazgos requieren un análisis pormenorizado en futuros estudios, tanto por un potencial incremento en el riesgo cardiovascular como por el empeoramiento clínico del prurito que podría transformarse en barreras importantes para su implantación en la práctica clínica, además de que no ha demostrado una mejoría en supervivencia o síntomas asociados ⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾.

5. Agentes antifibróticos

La colchicina fue inferior al AUDC en el tratamiento de la CBP ⁽⁸⁷⁾. Combinado con AUDC en comparación con UDCA solo ⁽⁸⁸⁾, no mejoró significativamente los síntomas, los test serológicos hepáticos, marcadores serológicos de fibrosis o características histológicas. Por lo tanto, la adición de colchicina al AUDC no se recomienda actualmente en el tratamiento de la CBP.

La D-Penicilamina no es efectiva en la CBP y puede estar asociada con efectos secundarios graves ^(89,90).

6. Otros fármacos ocasionalmente utilizados para el tratamiento de la CBP

El uso de rituximab (anti-CD 20) en pacientes refractarios al tratamiento con AUDC es controvertido; en alguna serie de casos se ha comprobado una mejoría analítica, aunque en otros casos se ha comunicado una rápida progresión a la cirrosis.

Se ha utilizado malotilato ⁽⁹¹⁾, talidomida ⁽⁹²⁾, silimarina ⁽⁹³⁾ y atorvastatina ⁽⁹⁴⁾, los cuales no han confirmado su eficacia en el tratamiento de la CBP. Por el contrario, el sulindaco ⁽⁷²⁾ mejoró algunos resultados serológicos hepáticos en un grupo limitado de pacientes con repuesta incompleta al AUDC, por lo que se merece más estudios. El tamoxifeno ⁽⁹⁵⁾ disminuyó los niveles de FAL en dos mujeres que estaban tomándolo tras la cirugía por cáncer de mama. Algunas estrategias antirretrovirales también han sido probadas en CBP: lamivudina sola o en

combinación con zidovudina (Combivir) se asoció a un efecto bioquímico y clínico menor. Combivir también se asoció con mejoría de características histológicas, pero este hallazgo necesita ser confirmado en estudios aleatorizados (96).

TRATAMIENTO DEL PRURITO

La escalera terapéutica del prurito comienza con el AUDC 10-15 mg/Kg/día; en segundo lugar se utilizará una resina de intercambio iónico, la colestiramina a dosis de 4 gr antes y después del desayuno, el almuerzo y la cena, unos 16 g al día en total; en tercera línea está la rifampicina 600 mg al día, un agonista PXR eficaz frente al prurito pero cuyo uso prolongado se ha asociado con hepatotoxicidad y la necesidad de monitorizar estrechamente las pruebas de función hepática. En los casos en que la rifampicina es ineficaz, se recomienda el uso de naltrexona, un antagonista frente a los opioides a dosis de 25-50 mg/día, comenzando con las menores dosis posibles para evitar el efecto de retirada en los primeros días. Finalmente, si continua sin respuesta, se puede utilizar un inhibidor de la recaptación de serotonina, la sertralina a dosis de 75-100 mg/día. En la actualidad, el uso combinado de diferentes aproximaciones terapéuticas no está recomendado. En casos extremadamente resistentes se puede utilizar la fototerapia con rayos UVA, la diálisis con albúmina (MARS) y la plasmaféresis. El último escalón en este devenir terapéutico será el trasplante, considerándose el prurito refractario e intratable una indicación de trasplante hepático (97).

Se describe que el metronidazol puede aminorar el prurito refractario en pacientes con CBP (98), pero es mejor usarlo como una terapia corta, puesto que la administración prolongada puede producir neuropatía periférica (99).

TRASPLANTE HEPÁTICO EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

El trasplante hepático se prioriza de acuerdo al índice MELD. La CBP es una causa común de indicación de trasplante hepático que está descendiendo en los últimos años en relación con el tratamiento con AUDC (2).

De acuerdo a los índices pronósticos se sugiere que el trasplante hepático se emprenda cuando la supervivencia estimada a los seis meses sea menor del 80%. La supervivencia puede ser predicha mediante estos índices sin precisar de biopsia hepática, teniendo en cuenta parámetros como la edad del paciente, bilirrubina y albúmina plasmática, tiempo de protrombina y la presencia de edema. Seis meses es utilizado como el punto de corte ya que este es el momento cuando la supervivencia después del trasplante se convierte en mejor que la supervivencia sin trasplante (suponiendo que un órgano está disponible para el trasplante dentro de seis meses).

Las indicaciones no son diferentes de las de los pacientes con otras etiologías de fracaso hepático (100): cirrosis descompensada con una calidad de vida inaceptable o fallecimiento previsto dentro de un año debido a ascitis refractaria y peritonitis bacteriana espontánea, hemorragia recurrente por varices, encefalopatía o carcinoma hepatocelular. El prurito grave resistente a tratamiento merece ser considerado para trasplante.

De acuerdo a la Guía de Práctica Clínica de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) (101), se recomienda incluir en lista de espera de trasplante hepático a los pacientes con CBP como muy tarde cuando su bilirrubina alcanza > 5,9 mg/dL, la puntuación de riesgo de Mayo es > 7,8 y/o el MELD es > 12.

Existen opiniones de expertos (102) que sugieren que los pacientes con CBP sean referidos para valoración de trasplante si presentan uno o más de uno de los siguientes factores:

- BT > 5 mg/dL.
- Concentración de albúmina sérica < 2,8 g/dL (28 g/L).

- Desarrollo de signos de descompensación o hipertensión portal como ascitis, hemorragia variceal, coagulopatía, malnutrición o encefalopatía.
- Prurito intratable.
- Fracturas óseas no traumáticas recurrentes y debilitantes.

El trasplante hepático ha mejorado dramáticamente la supervivencia en pacientes en fases tardías de CBP ya que ha sido repetidamente descrita una excelente supervivencia a corto y largo tras el trasplante hepático en la CBP. En muchos centros han sido reportadas tasas de supervivencia mayores del 90% y del 80-85% al año y cinco años respectivamente ⁽¹⁰³⁾.

La mayoría de los pacientes no tienen signos de enfermedad hepática tras el trasplante hepático ortotópico, pero no cambia su estado de anticuerpos antimitocondriales.

La resolución de los síntomas relacionados con CBP ocurre en tasa variables. El prurito y complicaciones de la fase final de la enfermedad hepática, como la encefalopatía, la hemorragia por varices y el síndrome hepatorenal se invierten generalmente pronto después del trasplante. La ictericia y ascitis tienen una resolución algo más lenta, produciéndose durante un período de días a meses. Generalmente la esplenomegalia es persistente, aunque el bazo agrandado puede disminuir ligeramente en tamaño. Los xantomas cutáneos también se resuelven en unas pocas semanas. Por el contrario, a pesar de la vitamina D y suplementos de calcio, puede tomar unos 12-18 meses antes de que la osteodistrofia hepática tenga una mejoría considerable. Como resultado, la enfermedad ósea es una fuente posible de morbilidad a largo plazo (debido a las fracturas de compresión vertebral, dolor, dependencia de opiáceos e inmovilidad) a pesar de un trasplante hepático exitoso.

La fatiga puede mejorar en algunos pacientes después del trasplante hepático. En un estudio que analizó a 31 pacientes que recibieron un trasplante de hígado por CBP, el 89% de los pacientes tenía fatiga moderada o grave antes del trasplante. Dos años después del trasplante, el 44% reportó fatiga moderada o grave ⁽¹⁰⁴⁾. Por el contrario, en un estudio de 351 mujeres y 29 hombres que se sometieron a trasplante de hígado y un número igual de controles emparejados, la fatiga no

mejoró tras el trasplante en las mujeres y fue peor tras trasplante en los hombres (24).

Actualmente está aceptado que la enfermedad reaparece aunque hubo mucho debate inicial. Se describe una tasa de recurrencia del 15 al 35% en los primeros 10 años tras el trasplante (5) (105), y que rara vez se asocia con un fracaso del injerto (100). No disponemos de marcadores predictores de recurrencia tras el trasplante. El título de AMA no es predictivo, ya que suele persistir positivo en la mayoría de los pacientes tras el trasplante. La recurrencia suele ser indolente y condiciona un fallo del injerto en un 7-14% de los casos. Uno de los factores relacionados con la recurrencia tras el trasplante es el uso de tacrólimus como pilar de la inmunosupresión.

A pesar de la recurrencia, las tasas de supervivencia tras el trasplante hepático son excelentes, situándose en un 92 y un 85% al año y a los 5 años, superiores a los resultados obtenidos en trasplantes por otras etiologías.

RESUMEN DEL TRATAMIENTO EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA: RECOMENDACIONES DE LA GUÍA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO 2009

1. Los pacientes con CBP, incluyendo aquellos asintomáticos, deben ser tratados a largo plazo con AUDC (13–15 mg/kg/d).
2. Los efectos favorables a largo plazo del AUDC se observan en los pacientes con enfermedad temprana y en aquellos con buena respuesta bioquímica que debe ser evaluada tras un año. Una buena repuesta bioquímica tras un año de tratamiento actualmente se define como una bilirrubina <1 mg/dL (17 μ mol/L), FAL \leq x3 VLN y AST \leq x2 VLN (“Criterios de Paris”) o por un descenso de la FAL sérica del 40% o normalización de la misma (“Criterios de Barcelona”).

3. Actualmente no hay un consenso en cómo tratar a los pacientes con una respuesta subóptima al AUDC. Unos sugieren que el abordaje es la combinación de AUDC y budesonida (6–9 mg/d) en los pacientes no cirróticos (fases 1–3), por lo que son necesarios más estudios con esta y otras combinaciones para obtener unas conclusiones más definitivas.

4. El trasplante debe ser fuertemente considerado en pacientes con enfermedad avanzada reflejada como bilirrubina por encima de 6 mg/dL (103 mmol/L) o cirrosis descompensada, calidad de vida inaceptable o esperanza de vida de un año debido a ascitis refractaria, peritonitis bacteriana espontánea, hemorragia digestiva recurrente por varices y/o encefalopatía hepática.

RESUMEN DEL SEGUIMIENTO EN COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

Según las recomendaciones de la Asociación Americana para el estudio del hígado se sugiere el siguiente seguimiento en pacientes con CBP ⁽¹³⁾.

- Análisis hepático cada 3-6 meses
- TSH anual
- Densitometría ósea cada 2-4 años
- Vitamina A, D, E, K anualmente si bilirrubina es > 2,0 mg/dL
- Gastroscoopia cada 1-3 años si cirrosis o riesgo de Mayo de > 4,1 (y se sugiere que también si plaquetas < 140.000 o < 200.000.)
- Ecografía y alfa-fetoproteína cada 6 meses en pacientes con cirrosis o sospecha de la misma.

Además, se debe vacunar de la hepatitis A y B en aquellos sin inmunidad a las mismas.

ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA

El término osteodistrofia hepática fue introducido por primera vez en 1960 y se refiere a la enfermedad metabólica ósea en pacientes con hepatopatías crónicas. Solía creerse que ocurría sólo en pacientes con colestasis crónica, pero ahora se sabe que puede ocurrir también en otras enfermedades crónicas del hígado, con una gravedad que depende de la duración y la gravedad de la hepatopatía. Con el término osteodistrofia se incluye tanto la osteomalacia como la osteoporosis (OP).

La OP es un trastorno óseo caracterizado por una disminución de la masa cortical ósea con una ratio mineral y una matriz osteoide normal mientras que la osteomalacia causa un debilitamiento el hueso por una mineralización defectuosa de los osteoides de nueva formación lo cual resulta en una disminución del ratio de mineralización de la matriz osteoide. La osteomalacia se detecta raramente en pacientes con CBP, está usualmente asociada con una deficiencia de vitamina D y su tratamiento son suplementos en altas dosis de vitamina D y calcio.

La enfermedad metabólica ósea es una complicación común de la CBP, afectando del 20 al 52% de los pacientes dependiendo de la duración y gravedad de la hepatopatía así como de los criterios diagnósticos de OP (3, 106). La OP se debe a una disminución de la formación ósea y un aumento en la reabsorción que se diagnostica mediante DXA ($T\text{-score} \leq -2,5$).

Sólo el 20% aproximadamente de los pacientes con CBP avanzada, tiene una DMO normal (107). En general del 7 al 14% de los pacientes con CBP tiene fracturas y este riesgo se eleva al 20% en pacientes con CBP en estadio terminal.

La OP en la CBP parece deberse principalmente a baja formación ósea aunque la reabsorción ósea puede contribuir.

Los bisfosfonatos son el tratamiento más prometedor debido a su eficacia y su falta de efecto adversos potenciales comparados con otros agentes como la terapia hormonal sustitutiva. Se precisan estudios adicionales a largo plazo y prospectivos para determinar la eficacia en la mejoría de la densidad ósea y la reducción del riesgo de fractura.

TABLA 5. Criterios diagnósticos de osteoporosis de acuerdo a la densidad mineral ósea por DXA según el T-score.

DIAGNÓSTICO	T-SCORE	TRATAMIENTO
NORMAL	$\geq -1,0$	MEDIDAS PREVENTIVAS BÁSICAS: -Calcio y vitamina D adecuadas -Ejercicio regular -Abstención de tabaco y evitar alcohol excesivo -Considerar corrección de hipogonadismo -Si corticoides prolongados, minimizar dosis y repetir DXA en 1 año
OSTEOPENIA (baja masa ósea)	Entre -1,0 y -2,5	Medidas preventivas básicas y -Repetir DXA en 2 años -Si corticoides prolongados considerar bisfosfonatos y repetir DXA en 1 año
OSTEOPOROSIS	$\leq -2,5$	Medidas preventivas básicas y -Cribado de otras causas de BDM* -Tratamiento con bisfosfonatos -Derivar a reumatología
OSTEOPOROSIS GRAVE (establecida)	$\leq 2,5$ y fractura por fragilidad	-Derivar a reumatología

DXA Absorciometría de doble energía de rayos X.

*cribado de laboratorio para otras causas de BDM (baja densidad mineral ósea): recuento sanguíneo completo, calcio sérico, fosfatasa alcalina, creatinina, 25-OH vitamina D, proteinograma y testosterona en hombres.

OSTEOPOROSIS

Es un desorden esquelético sistémico caracterizado por el compromiso de la dureza ósea predisponiendo a un aumento de riesgo de fracturas por bajo impacto, especialmente en la columna vertebral, fémur proximal y antebrazo. Aunque la OP se ha convertido en un sinónimo de baja densidad mineral ósea, esta condición no está siempre presente. Huesos pequeños, macroarquitectura desfavorable (ejemplo: aumento de la longitud del cuello femoral), microarquitectura interrumpida, porosidad cortical, compromiso de la calidad de los materiales y disminución de la viabilidad de los osteocitos (antiguos osteoblastos enterrados en el hueso mineralizado que detectan y responden a cambios en las fuerzas mecánicas) son algunos de los otros factores que contribuyen a la disminución de la fortaleza ósea.

Como define la Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁽¹⁰⁸⁾, la osteoporosis se diagnostica basándose en el resultado del estudio densitométrico con un valor

menor de 2,5 desviaciones estándar (DE) con respecto a la densidad de las mujeres sanas jóvenes (T-score). Por el contrario, el término osteopenia se refiere a las personas que presentan un valor de T-score, obtenido mediante densitometría dual de rayos X (DXA, dual-energy X-ray absorptiometry), entre -1 y - 2.5 DE con respecto a la población joven sana desde un punto de vista de su masa ósea.

Múltiples mecanismos son responsables del síndrome de aumento de la fragilidad ósea con la edad avanzada que denominamos OP. Un pico óseo bajo probablemente contribuye al desarrollo de OP en etapas más avanzadas de la vida. De todas formas, los factores determinantes más críticos de OP reconocidos en la población general son: edad, sexo femenino, fracturas personales previas, antecedente de fractura de cadera en familiares de primer grado, uso de corticoides, tabaco y abuso de alcohol, baja actividad física, baja ingesta de vitamina D y bajo peso (índice de masa corporal [IMC] $\leq 19 \text{ kg/m}^2$).

El factor patogénico prevalente más probable varía de un individuo a otro como es el caso de otras enfermedades multifactoriales como la hipertensión arterial. Además, en el mismo individuo, el o los mecanismos pueden cambiar con el tiempo. Por lo tanto, un aumento en la resorción ósea en la menopausia temprana puede seguirse de una disminución de formación ósea en etapas posteriores de la vida de una misma mujer.

Los biomarcadores del remodelado óseo más conocidos actualmente se resumen en la siguiente tabla.

TABLA 6. Biomarcadores más conocidos del remodelado óseo.

MARCADORES DE FORMACIÓN	MARCADORES DE RESORCIÓN
Fosfatasa alcalina total	Fosfatasa ácida tartarorresistente
Fosfatasa alcalina ósea	Excreción urinaria de calcio
Osteocalcina	Telopéptido C-terminal colágeno tipo I
Propéptido C-terminal procolágeno tipo 1	Telopéptido N-terminal colágeno tipo I
Propéptido N-terminal procolágeno tipo 1	Hidroxiprolina urinaria
	Piridinolina y deoxipiridinolina urinaria y sérica

Con los constantes avances en nuestro entendimiento de esta compleja enfermedad y las innovaciones técnicas en genética y proteómica, como las mejoras en los enfoques de imagen, es razonable esperar que en el futuro tengamos una reclasificación basada en los factores patogénicos y, tal vez, tratamientos individualizados basados en fármacos a medida de la patogenia.

El actual aumento de la OP a nivel mundial se asocia no sólo a la mayor esperanza de vida humana sino también al estilo de vida sedentario y la dieta baja en calcio (109).

LA OSTEOPOROSIS EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

La osteoporosis es una condición clínica caracterizada por disminución de la masa ósea y deterioro de la arquitectura microscópica del hueso que aumenta su fragilidad y, en consecuencia, la posibilidad de padecer fracturas.

La osteoporosis es una enfermedad que frecuentemente acompaña a la CBP, con una prevalencia que está aumentando en los últimos años en relación principalmente con el incremento del diagnóstico precoz de la enfermedad hepática. La incidencia descrita varía entre el 20% y 44% y aumenta con la progresión de la enfermedad (110,111). Se estima que en los estadios avanzados de la CBP solo alrededor del 20% de los pacientes tienen una DMO normal (107).

Pero la determinación precisa de la prevalencia de osteoporosis, osteopenia y/o fracturas es difícil ya que los diferentes estudios analizados evalúan poblaciones diferentes en cuanto a edad, sexo, gravedad de la hepatopatía o criterios diagnósticos (T-score o Z-score).

A pesar de las discrepancias y de las limitaciones metodológicas, los estudios realizados sugieren que los pacientes con CBP tienen unos resultados anormales en la DMO con más frecuencia que la población general. La incidencia de fracturas óseas también es alta en este grupo de pacientes (10-20%) (111,112).

No obstante, existe bastante controversia con respecto de si la osteoporosis en la CBP es más frecuente o no que en la población general. Tanto Mounach ⁽¹¹³⁾ como Guañabens observaron mayor incidencia de OP en los pacientes con CBP ⁽¹¹⁰⁾ ⁽¹¹⁴⁾, al contrario que Newton, que no observó dicha relación ⁽¹¹⁵⁾. En los años 2010 a 2012 se realizó en el Hospital de La Princesa un estudio transversal sobre la “Alteración del metabolismo fosfo-cálcico en pacientes con colangiopatías autoinmunes” ⁽¹¹⁶⁾, Cirrosis Biliar Primaria (CBP), Colangitis Esclerosante Primaria (CEP) o Colangitis Autoinmune (CAI) atendidos en consultas de los Servicio de Digestivo y/o Reumatología (número PI-465), concluyéndose en dicho trabajo que la prevalencia de OP y osteopenia tanto lumbar como femoral fue mayor que la descrita para la población española de igual rango de edad, datos en concordancia con publicaciones previas .

En un análisis agregado de 1.472 casos, se demostró osteoporosis en 420, un 28,5%. La tasa de fracturas se situó en un 15%, 120 de 819 mujeres estudiadas ⁽⁵⁾. Por tanto, el estudio del metabolismo óseo es obligado en pacientes con colestasis crónica. La determinación de los niveles de calcio, fósforo, 25-OH-vitamina D3 y una densitometría ósea son obligatorias para conocer el estado del metabolismo óseo.

Tanto el ácido litocólico, capaz de modificar la expresión de genes reguladores del metabolismo óseo, como un efecto directo de la bilirrubina sobre la capacidad regenerativa ósea se ha incluido como posibles causas de la frecuente detección de osteoporosis y osteopenia en esta enfermedad. Tanto el AUDC como las medidas encaminadas a disminuir las cifras de bilirrubina se han mostrado útiles para prevenir la pérdida de masa ósea.

FACTORES DE RIESGO EN LA OSTEOPOROSIS DE LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

Al igual que en la población general, los factores de riesgo para osteoporosis en la CBP incluyen la edad, el sexo femenino, tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, peso inferior al normal (índice de masa corporal < 19 kg/m²), menopausia precoz (antes de los 45 años), antecedentes familiares o personales de fracturas por fragilidad y el tratamiento con esteroides.

Además, los pacientes con CBP a menudo tienen una baja actividad física y son más propensos a las caídas ⁽¹¹⁷⁾, y también generalmente tienen niveles más bajos de vitamina D que las personas sanas ^(118,119). Algunos estudios indican que en contraste con la población general, las mujeres con CBP tienen menos predisposición a la osteoporosis por menopausia que por el aumento de la colestasis y la gravedad de los cambios histológicos hepáticos ⁽¹¹⁰⁾.

PATOGÉNESIS DE LA OSTEOPOROSIS DE LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

La osteopenia de la CBP es multifactorial. La deficiencia de vitamina D que puede resultar de la malabsorción de vitaminas liposolubles, no explica completamente la osteopenia de la CBP. Estos pacientes tienen más marcadores de resorción ósea (hidroxiprolina urinaria) y menos de formación ósea (osteocalcina) ⁽²⁾. Por lo que la patogénesis de la osteoporosis en la CBP parece incluir tanto la gravedad de la resorción como el enlentecimiento del remodelado y formación ósea.

El remodelado óseo está controlado por el sistema osteoprotegerina (OPG) – ligando del receptor activador del factor nuclear NF- κ B (RANKL), cuyo papel en las enfermedades hepáticas y particularmente en la CBP son poco claros. RANKL es un ligando transmembrana presente en células estromales y osteoblastos, con alta afinidad por el RANK formando un complejo que estimula fuertemente la diferenciación, activación y supervivencia de los osteoclastos.

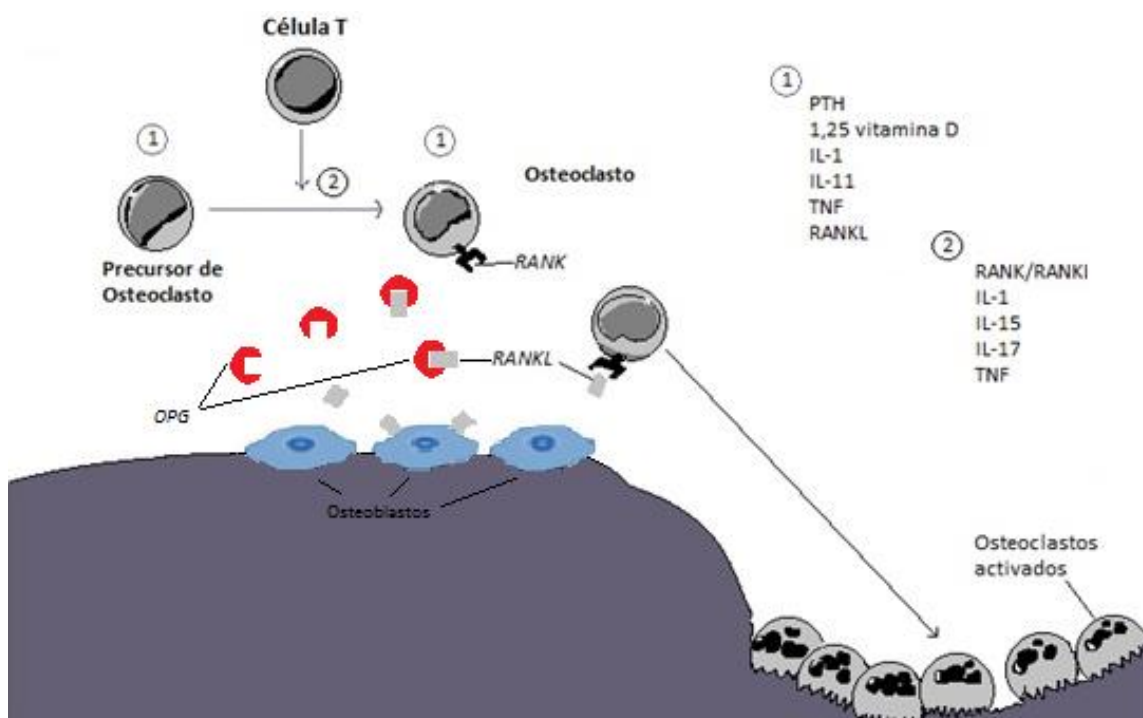


Figura 1. El sistema RANK/RANKL/osteoprotegerina (OPG) y su relación con citoquinas proinflamatorias. La maduración de los precursores de osteoclastos y la activación de los osteoclastos maduros están estimulados por distintos factores (grupo 1). Los linfocitos T activados (células T) producen sustancias que estimulan la maduración de los osteoclastos como el activador del receptor de ligando NFkB (RANKL), factor de necrosis tumoral (TNF) y otras interleucinas (ILs) (grupo 2). Los osteoclastos maduros expresan RANK en su superficie y se activan cuando se unen a RANKL. La OPG actúa como un señuelo o competidor en el enlace a RANK, interfiriendo la interacción RANK-RANKL. Los osteoclastos activados son causantes de la reabsorción y destrucción óseas.

La osteoprotegerina (OPG) es producida en el hígado, entre otros tejidos. Su función es regular negativamente la estimulación de la vía RANK/RANKL interceptando al RANKL como factor soluble. Esta combinación previene de la unión RANKL a RANK, lo cual disminuye la vía de la maduración de los osteoclastos y como consecuencia, inhibe la resorción ósea por los osteoclastos.

La OPG no está reducida, sino al contrario, sus valores están aumentados en esta enfermedad colestásica, y además los niveles circulantes no están relacionados con la osteoporosis en los pacientes con CBP (120).

Los niveles elevados de OPG y reducidos de RANKL de los paciente con CBP de algunos estudios (121,122), no se sabe si se deben a un fenómeno primario o una

consecuencia del aumento de la resorción ósea en las primeras etapas de CBP. Es posible que no sea específico de la CBP y que sólo sea un biomarcador de inflamación crónica (117).

La mayoría de los estudios indican que el desarrollo de OP en la CBP está más asociado con un aumento de la resorción ósea que con un retraso en la formación (114,123,124). La función dañada de los osteoblastos puede ser efecto relacionado con la cirrosis y no sólo con la CBP en cuanto a la reducción de la producción de ciertos factores de crecimiento (especialmente IGF1), el aumento de la síntesis de fibronectina oncofetal y el efecto directo de la bilirrubina no conjugada y del ácido litocólico en precursores y osteoblastos (106,125). En los experimentos con osteoblastos se ha observado que el suero de pacientes ictericos aumenta la expresión del gen de RANKL y disminuye el gen de OPG, lo cual da lugar a un aumento del cociente RANKL/OPG. Si estos resultados se trasladasen a un paciente concreto podrían explicar en parte el aumento de la resorción ósea que se observa en la colestasis crónica, y que hasta el momento se habían atribuido a un cierto hiperparatiroidismo secundario a hipovitaminosis D (120).

Por el contrario, la disminución del proceso de remodelado debido a la formación ósea dañada está ilustrada en unos pocos estudios de CBP que muestran bajos niveles de osteocalcina (126), una proteína no colágena que constituye un marcador bioquímico de la función osteoblástica.

Otros factores que intervienen en la aparición de un trastorno del metabolismo óseo en la CBP incluyen la malnutrición y ciertas deficiencias vitamínicas, especialmente de vitaminas D y K. La síntesis disminuida de las proteínas de unión a la vitamina D, disminuyen la actividad de la 25-hidroxilasa y reduce las concentraciones del receptor de la vitamina D induciendo una resistencia periférica a la hormona que puede causar un hiperparatiroidismo secundario lo cual aumenta la resorción ósea e intensifica el déficit de calcio.

La deficiencia de vitamina K se observa frecuentemente en las colestasis. Esta vitamina es necesaria para la función de la osteocalcina e inhibe la expresión de RANKL y por lo tanto de los osteoclastos. Los suplementos con vitamina K previenen la pérdida ósea en la CBP (106).

Las observaciones clínicas revelan coincidencia de la osteoporosis sistémica con periodos de inflamación sistémica, así como co-localización de osteoporosis regional con áreas de inflamación regional ⁽¹²⁷⁾. Diferentes estudios epidemiológicos informan de un aumento en el riesgo de desarrollar osteoporosis en diversas condiciones inflamatorias ⁽¹²⁸⁻¹³¹⁾. Así, se asocian con osteoporosis: disfunciones inmunológicas, enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas ⁽¹³²⁾, la infección por VIH ⁽¹³³⁾, síndrome de hiper-IgE ⁽¹³⁴⁾, la artritis reumatoide ^(135,136), y las enfermedades inflamatorias del intestino ⁽¹³⁷⁾.

La producción de PCR (proteína C reactiva) en el hígado está regulada positivamente por IL-1, IL-6 y TNF- α , y se considera como un marcador muy sensible de la inflamación sistémica ^(138,139). Asimismo, se ha observado una asociación entre los niveles circulantes de PCR de alta sensibilidad y la densidad mineral ósea en varias enfermedades inmunes e inflamatorias, así como en individuos sanos, lo que sugiere una relación entre la inflamación sistémica subclínica y osteoporosis ⁽¹⁴⁰⁾.

Un vínculo temporal entre la inflamación y la osteoporosis también emerge en condiciones tales como el envejecimiento, la menopausia, el embarazo, el trasplante y la administración de esteroides. Mientras que los factores nutricionales, mecánicos y hormonales juegan claramente un papel en muchas de estas situaciones, la asociación de osteoporosis e inflamación se ve reforzada por las nuevas evidencias moleculares emergentes de ciertos factores mediadores inmunológicos ⁽¹²⁷⁾.

Por otro lado, un aspecto intrigante de la inmunosenescencia es el aumento de la producción de citoquinas pro-inflamatorias con la edad y una estrecha relación entre el proceso inflamatorio sistémico relacionado con la edad ⁽¹⁴¹⁾ y la osteoporosis está bien documentado ⁽¹⁴²⁾.

Aunque la OP no se considera normalmente un trastorno inmunológico, datos recientes han indicado las vías superpuestas entre la biología del hueso y de la biología de la inflamación ^(143,144). Ciertas citoquinas pro-inflamatorias juegan papeles críticos potenciales tanto en el proceso normal de remodelación ósea y en la patogénesis de la osteoporosis perimenopáusica y de la edad avanzada ⁽¹⁴⁵⁾. Por ejemplo, IL-6 promueve la diferenciación y activación de los osteoclastos ⁽¹⁴⁶⁾. Esta

citocina está involucrada en la patogenia de diversas enfermedades metabólicas óseas, incluyendo la osteoporosis postmenopáusica, la enfermedad de Paget y la osteoporosis asociada con tumores malignos hematológicos (146). La IL-1 es otro potente estimulador de la resorción ósea (147,148) que ha sido vinculada a la pérdida de hueso acelerada en osteoporosis idiopática y postmenopáusica (149). TNF- α está implicado en la resorción ósea tumoral y en la osteopenia no tumoral (150).

La producción de IL-1, IL-6, y / o TNF- α por los monocitos de sangre periférica se ha correlacionado positivamente con la resorción ósea o la pérdida de hueso del esqueleto axial en mujeres sanas pre y postmenopáusicas (145) 145.

El óxido nítrico (NO), mediador inflamatorio también está implicado en la patogénesis de la osteoporosis. La activación de la vía de la síntesis de NO inducible (iNOS) por citoquinas, tales como IL-1 y TNF- α , inhibe la función de los osteoblastos in vitro y estimula la apoptosis de los osteoblastos.

Como queda patente, la causa de toda esta patología ósea concomitante aún no está esclarecida pero en ella se ha implicado alteraciones en el metabolismo y absorción de la vitamina D. En la actualidad se está estudiando el papel en la osteoporosis de nuevos reguladores del metabolismo óseo centrados en la regulación del fósforo inorgánico (P) como el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) (151), una hormona fosfatúrica y contra-reguladora de la vitamina D, y el Klotho (152), un cofactor necesario para la activación del FGF-23.

NUEVAS PROTEINAS IMPLICADAS EN LA REGULACIÓN DEL METABOLISMO ÓSEO

Los osteocitos actúan dirigiendo el proceso de remodelado de la superficie ósea mediante su habilidad de detectar el hueso decadente y dirigir a los osteoclastos al lugar en que es necesario remodelar. En efecto, los osteocitos son fuentes esenciales de RANKL que controla el remodelado óseo indicando que las células que más capaces son de detectar la necesidad de eliminar la matriz, directamente controlan el proceso. Además los osteocitos son la fuente de esclerostina el antagonista de Wnt, un factor limitante para la generación de osteoblastos y retribución de masa ósea que media la adaptación homeostática del hueso a la

carga mecánica. Más allá, los osteocitos controlan y modifican la mineralización de la matriz producida por los osteoblastos mediante la secreción de factores como la proteína de la matriz extracelular (MEPE) y la hormona fosfatúrica FGF-23.

El FGF-23 tiene una función endocrina en la comunicación entre el esqueleto, el riñón y el intestino para la regulación de los niveles adecuados de fósforo, siendo este mineral un elemento crítico para el mantenimiento de la integridad del esqueleto, así como para la comunicación de numerosos procesos celulares. Hasta ahora no existe ningún estudio sobre el papel que pueda estar desempeñando en la enfermedad metabólica ósea de la CBP a pesar de que este nuevo factor está tomando un lugar tan destacado en el metabolismo óseo.

FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO 23 (FGF-23) Y EL COFACTOR KLOTHO EN LA REGULACIÓN FOSFO-CÁLCICA

Se han descubierto las proteínas denominadas Klotho y FGF-23, que participan en varios fenómenos fisiológicos. Uno de los más relevantes es la reducción de la fosfatemia y el aumento de la fosfaturia a través de la activación de los receptores de membrana FGFR1 por una acción conjunta de Klotho y FGF-23 (llamada la vía Klotho/FGF-23). Se ha demostrado que el Klotho/FGF-23 suprime la producción y secreción de la hormona paratiroidea (PTH) en la glándula paratiroides, reduce los niveles de vitamina D activa por inhibición de la síntesis de la 1α -hidroxilasa y la expresión creciente de la 24-hidroxilasa en el riñón. También se describe que la expresión de FGF-23 es promovido por la vitamina D activa y el fosfato plasmático. Por ello, se habla de un eje endocrino del hueso-riñón-paratiroides, que regula los niveles de fosfato y calcio séricos. El descubrimiento del eje de Klotho/FGF-23 ha ampliado nuestro conocimiento sobre los mecanismos endocrinos del metabolismo del fosfato de calcio, y también podría ayudar en el desarrollo de nuevos enfoques clínicos y tratamientos de los trastornos de calcio y fosfato

La regulación de la homeostasis del calcio y fosfato plasmático es un mecanismo fisiológico indispensable y sus alteraciones producen efectos graves sobre funciones celulares como la excitabilidad y contractilidad entre otras. Su alteración está involucrada en múltiples fenómenos fisiopatológicos y clínicos que pueden involucrar morbilidad en los pacientes que los padecen. El control del

metabolismo calcio-fosfato es integrado y depende de la interacción fisiológica de la glándula paratiroides, hueso y riñón, regulada por la acción endocrina de varias hormonas, principalmente la vitamina D y la hormona paratiroidea (PTH). De forma fisiológica, al disminuir el calcio plasmático se produce un aumento de la secreción de PTH, la cual incrementa la reabsorción de calcio y fosfato del túbulo renal, aumenta la liberación ósea de calcio y fosfato por aumento de actividad osteoclástica, y eleva la conversión renal de vitamina D inactiva (25-hidroxi vitamina D) a vitamina D activa (1,25-dihidroxi vitamina D), que incrementa la reabsorción gastrointestinal de calcio y fosfato, lo que normaliza la calcemia. Si existe hipofosfatemia, aumenta la actividad de 1α -hidroxilasa que eleva la cantidad de vitamina D activa y estimula la absorción gastrointestinal de calcio y fosfato; la elevación de calcio inhibe PTH, lo que lleva a que la retención renal de calcio sea baja mientras que la de fosfato sea alta, lo que normaliza la fosfatemia (152).

Sin embargo, esta propuesta clásica no explica adecuadamente el mecanismo de regulación para descender el calcio y fosfato plasmático. Por lo que se ha planteado la existencia de otros mediadores endocrinos. Dentro de estos potenciales mediadores, destacan el Klotho y FGF-23 que han demostrado efectos relevantes en la regulación del fosfato plasmático. Estas moléculas actúan en forma conjunta, interaccionando con los componentes del modelo clásico, logrando un efecto hipofosfatémico.

CALCIO

En el plasma, el calcio circula en diferentes formas (aproximadamente 40% ligado a albúmina, 15% formando complejo con el citrato, sulfato o fosfato, 45% como calcio iónico o libre, fisiológicamente importante). El fósforo del plasma existe en forma orgánica e inorgánica, incluyendo fosfolípidos, ésteres fosfatos y los fosfatos inorgánicos. Los fosfatos inorgánicos se ionizan totalmente, circulando principalmente como HPO_4^{2-} - H_2PO_4^- - en una proporción de 4:1 a un pH plasmático de 7,40. Del calcio y fosfato corporal total, sólo una pequeña fracción se encuentra en el plasma. Pero, sin embargo, las concentraciones plasmáticas de calcio iónico y fosfato inorgánico son las que están bajo control hormonal.

El balance de calcio es mediado principalmente por la hormona paratiroidea (PTH) y el calcitriol (1,25-dihidroxitamina D), que afectan la absorción intestinal, la formación y reabsorción ósea y la excreción urinaria. El equilibrio del fósforo también se regula principalmente por la PTH, pero también puede responder al FGF-23 y su cofactor, Klotho, que juntos y por separado promueven la excreción renal de fósforo. El rol fisiológico de otras hormonas (como la calcitonina y los estrógenos) en la regulación del balance de calcio y fosfato no están completamente entendidos.

El manejo del calcio se produce en el tracto gastrointestinal, el hueso y el riñón. La absorción gastrointestinal del calcio absorción es incompleta y además alrededor de 300 mg de calcio se pierde en las heces a través de las secreciones digestivas. Así, de 1000 mg de calcio ingerido por media al día en un adulto, la absorción es de 400-500 mg pero con los 300 mg que se pierden por la secreción digestiva en las heces, la cantidad neta es sólo de 100 a 200 mg. En el estado estacionario, esta cantidad de calcio se excreta en la orina.

El calcio de la dieta es absorbido por dos mecanismos:

- Una vía transcelular activa a través del canal receptor de catión de potencial transitorio, subfamilia V, miembro 6 (TRPV6) en la membrana apical del duodeno y del yeyuno proximal.
- El transporte paracelular de calcio se produce a lo largo del intestino. En contraste con la absorción completa de sodio, potasio y cloruro en el tracto gastrointestinal, la absorción de calcio y fosfato es incompleta debido a dos factores: la vitamina D activada (es decir, calcitriol) es necesaria para la absorción intestinal de calcio; y el calcio se combina con ciertos aniones en la luz intestinal formando sales insolubles (tales como fosfato de calcio y oxalato de calcio) que no se absorben.

La mayor parte del calcio corporal, así como gran parte del fosfato corporal, existe en el hueso como hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). El hueso es un depósito de calcio que participa en el mantenimiento de una concentración plasmática normal de calcio ionizado.

El calcio ionizado (libre, no ligado a proteínas) es filtrado por el glomérulo. Se estima que el 97% al 99% del calcio filtrado se reabsorbe en segmentos posteriores de la nefrona

La concentración sérica de calcio está regulada por múltiples vías hormonales que incluyen la hormona paratiroidea (PTH), la vitamina D, el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23), la calcitonina y el estrógeno. Estos mediadores interactúan entre sí para regular la concentración plasmática de calcio (151).

FÓSFORO

La absorción de fósforo en la dieta en el intestino delgado se produce a través de la vía sodio-dependiente y la vía sodio independiente, y puede implicar la regulación de la vitamina D (151).

Gran parte del fosfato corporal existe en el hueso como hidroxapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). La utilización de este reservorio como fuente para aumentar la concentración de fosfato en plasma es similar a su utilización para aumentar el calcio plasmático, aunque otras hormonas tales como FGF-23 también pueden estar implicadas en la movilización de fosfato del hueso. Con los niveles normales de fosfato sérico y la ingesta adecuada de fosfato, la mayor parte del fosfato filtrado es reabsorbido por el túbulo proximal, mientras que aproximadamente el 10 al 20 por ciento se excreta en la orina. Más allá del túbulo proximal en los segmentos distales de la nefrona se produce poco transporte de fosfato, si es que hay alguno.

Aunque la liberación ósea y la absorción intestinal son importantes para establecer la carga filtrada de fosfato, es el umbral renal para la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal lo que es más importante para determinar la concentración de fosfato sérico en estado estacionario. Como ejemplo, en pacientes con una alteración primaria en la reabsorción de fosfato tubular proximal, como aquellos con deficiencia de proteína de transporte hereditaria NAPI-IIc, la alimentación de grandes cantidades de fosfato sólo causa un aumento mínimo en los niveles de fosfato sérico en estado estacionario. Además, aunque la captación celular aguda de fosfato puede reducir transitoriamente los niveles séricos (como podría ocurrir después de episodios agudos de alcalinidad respiratoria), las concentraciones en

estado estacionario son más dependientes de las tasas de reabsorción renal. La reabsorción de fosfato depende de la ingesta de fosfato en la dieta, las concentraciones séricas de fosfato, y la actividad de PTH, FGF-23 y otras fosfatoninas y vitamina D activa (calcitriol) ⁽¹⁵³⁾.

La baja ingesta de fosfato en la dieta o bajos niveles de fosfato sérico aumentan la síntesis de los transportadores de Npt2a y la inserción de estos transportadores en la luz del túbulo proximal, lo que conduce a un aumento de la reabsorción de los túbulos proximales y a una reabsorción casi completa del fosfato. El mecanismo de detección de fosfato en las especies de mamíferos sigue siendo incierto.

A la inversa, la PTH y FGF-23, las dos hormonas fosfáticas dominantes, actúan reduciendo la unión de Npt2a a NHERF1. Como resultado, hay menos tráfico de Npt2a a la membrana luminal del túbulo renal y aumento de la recuperación del transportador de la membrana luminal, lo que aumenta la excreción de fosfatos y disminuye la concentración de fosfato en plasma. La hipocalcemia es el factor predominante que estimula la liberación de PTH, causando fosfaturia secundaria. Se ha propuesto un sensor de fosfato directo en la glándula paratiroidea, pero no se ha identificado ninguno.

Los mecanismos por los cuales los aumentos en la ingesta de fosfato o en el contenido total del cuerpo conducen a cambios en las fosfatoninas (por ejemplo, FGF-23) ⁽¹⁵³⁾ y la vitamina D activa (calcitriol) son en gran parte desconocidos. El mecanismo por el cual una ingesta alta de fosfato en la dieta y altos niveles de fosfato sérico puede estimular la liberación de FGF-23 desde el hueso también permanece incierto.

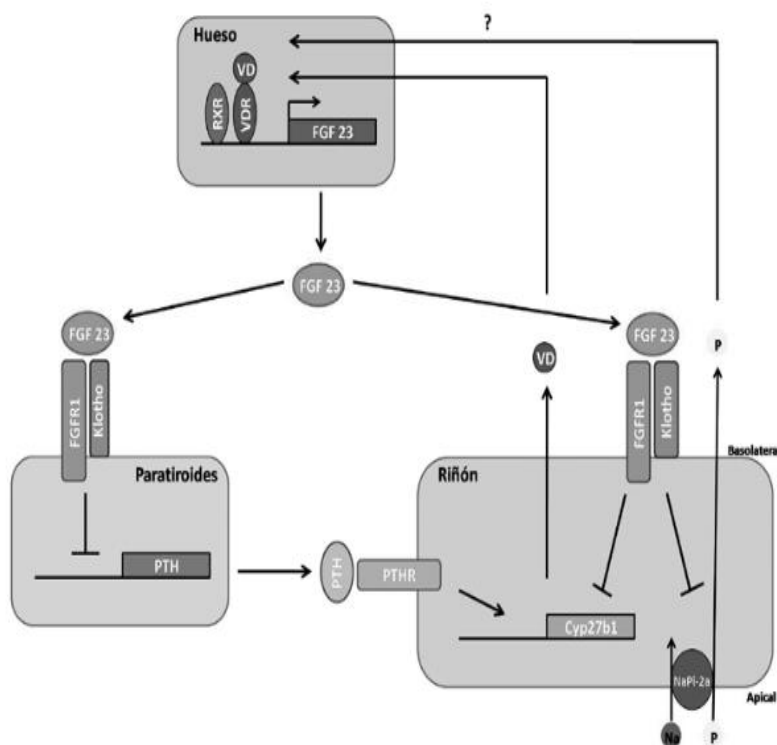


Figura 2. Eje endocrino hueso-riñón-paratiroides. El aumento de la fosfatemia (y el aumento de vitamina D plasmática) elevan la expresión de FGF-23. Éste activa el receptor FGFR1 (colocalizando con Klotho), en la glándula paratiroides, inhibiendo la expresión de PTH, y en el riñón, inhibiendo la expresión de Cyp27b1 (que aumenta la expresión de 1α -hidroxilasa) y disminuye los niveles del cotransportador sodio-fosfato tipo 2a (NaPi-2a) en la membrana apical tubular. Esto lleva a la disminución de los niveles de vitamina D activa y aumento de la fosfaturia, con descenso de la fosfatemia. Al descender la fosfatemia, disminuye la expresión de FGF-23 del hueso, lo que regula el mecanismo homeostático. VD: Vitamina D PTHR: Receptor de hormona paratiroidea P: ¿Fosfato?: Mecanismo no precisado (153).

ESCLEROSTINA

La esclerostina es una glucoproteína cuya síntesis está codificada por el gen SOST. El acrónimo SOST procede del apócope de la denominación en inglés de la proteína que codifica SclerOSTina. Esta glucoproteína se sintetiza en los osteocitos, que son osteoblastos que quedan embebidos dentro de la matriz de hidroxipatita ósea.

La esclerostina inhibe la ruta de señalización celular dependiente de las proteínas Wnt/ β -catenina, impidiendo así la proliferación de los osteoblastos (pre-osteoblastos-osteoblastos) y su función, es decir, disminuyendo la formación de nuevo hueso. La expresión del gen SOST se circunscribe al tejido esquelético, casi

exclusivamente a la estirpe celular de los osteocitos. Así pues, la inhibición de la actividad de esta glucoproteína (esclerostina) constituye una atractiva diana farmacológica para el desarrollo de fármacos contra la osteoporosis ⁽¹⁵⁴⁾. Dado que esta proteína solo se sintetiza en el tejido esquelético no cabe prever efectos sistémicos inherentes a su mecanismo de acción.

INTERLEUCINA-6

La IL-6 (Interleucina-6) es una glucoproteína secretada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Su gen está localizado en el cromosoma 7, y su liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta a TNF α . Es una citocina con una actividad claramente pro-inflamatoria.

La IL-6 promueve la diferenciación y activación de osteoclastos ⁽¹⁴⁵⁾ y se ha vinculado a la pérdida ósea acelerada visto tanto en osteoporosis idiopática como en la posmenopáusica.

INTERLEUCINA-10

La IL-10 (Interleucina-10) es una proteína llamada antes factor de inhibición de la síntesis de citocinas (CSIF sus siglas en inglés). Es una citocina con propiedades antiinflamatorias producida por células Th2, linfocitos T CD8+, monocitos, queratinocitos y células B activadas. Inhibidor de macrófagos y células dendríticas activadas por lo tanto participa en el control de reacciones inmunitarias innatas e inmunidad celular y expresión de moléculas del CMH clase II.

Se ha visto que los ratones KO para IL-10 (IL-10^{-/-}) desarrollan osteoporosis con reducción de masa ósea, aumento de la fragilidad mecánica y supresión de la formación ósea. La presencia de colitis es un contribuidor importante a la osteoporosis en los ratones IL-10^{-/-} ⁽¹⁴⁸⁾.

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF)

El factor de necrosis tumoral (TNF, abreviatura del inglés tumor necrosis factor) es una proteína del grupo de las citocinas liberadas por las células del sistema inmunitario que interviene en la inflamación y la destrucción articular secundarias a la artritis reumatoide, así como en otras patologías mediadas por mecanismo inmune.

El factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF}\alpha$) es miembro de un grupo de otras citocinas que estimulan la fase aguda de la reacción inflamatoria. Es una hormona glucopeptídica formada por 185 aminoácidos, que procede de un propéptido formado por 212 aminoácidos. Algunas células sintetizan isoformas más cortas de la molécula. El gen de TNF está ubicado en el cromosoma 6, región 6p21.

El $\text{TNF}\alpha$ está relacionado con los glóbulos blancos de la sangre, el endotelio y otros tejidos en el transcurso de distintas agresiones celulares, como por ejemplo las infecciones. Su estimulación está relacionada con otros mediadores celulares como la interleucina 1 y ciertas endotoxinas bacterianas. El TNF ejerce distintas funciones en diferentes órganos, como la activación de la producción de otros mediadores como las interleucinas 1 a la 6.

$\text{TNF}\alpha$ está implicada en la resorción ósea inducida por tumor y en la osteopenia no tumoral ⁽¹⁵⁰⁾. Los fármacos anti-TNF, que actualmente se utilizan en la terapia de varios trastornos inmunológicos, también son útiles en la prevención y/o reversión de la pérdida ósea sistémica asociada a la enfermedad, ya que se dirigen tanto al hueso como al proceso inflamatorio ⁽¹⁵¹⁾.

FAS LIGANDO/ TNFSF6

Fas es una proteína de superficie de 36 kDa con un dominio citoplasmático de muerte celular. El ligando Fas (FasL) es una proteína de membrana tipo II de 40 kDa miembro de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) que está altamente expresada en linfocitos activados.

La apoptosis celular puede activarse por una vía extrínseca o mediada por receptores de la apoptosis que se desencadena tras la unión de ligandos a receptores de muerte celular

presentes en la superficie de las células. Uno de estos receptores es Fas y su ligando, FasL produciéndose la fijación a la forma inactiva de la caspasa-8 la cual experimenta una autoactivación catalítica y es entonces capaz de activar a otras caspasas efectoras y desencadenar la apoptosis. Esta vía de la apoptosis se llama muerte celular inducida por activación dado que se ve inducida por la activación receptor/ligando y no por la ausencia de estímulos de supervivencia que constituye la otra vía. Otros efectos adicionales no apoptóticos en la señalización de Fas incluyen la regulación de la proliferación, diferenciación y activación celular.

Aunque todavía hay muchas lagunas en nuestro conocimiento y comprensión de la expresión y función de Fas en las células del sistema esquelético, los modelos animales proporcionan evidencia de la participación de Fas en la regulación de la homeostasis ósea, y confirman la hipótesis de que la inhibición Fas puede tener efectos osteoprotectores en la osteoporosis posmenopáusica, así como en la artritis reumatoide. Los estudios realizados en sujetos humanos con osteoporosis y artritis reumatoide también apoyan la implicación de Fas en la patogénesis de estas enfermedades. La inhibición terapéutica, o en algunos casos, la activación del receptor Fas puede ser un enfoque prometedor en estas condiciones (155).

OSTEOCALCINA

La osteocalcina es una hormona peptídica lineal formada por 49 aminoácidos y producida por los osteoblastos durante la formación ósea, incorporándose dentro de la matriz ósea. Alrededor del 20% de la osteocalcina sintetizada no se incorpora al hueso, pasando a la circulación sanguínea y pudiendo ser medida en suero. Este péptido tiene una vida media muy corta, con rápida metabolización hepática y renal. Los niveles de osteocalcina correlacionan positivamente con el cociente de formación ósea, medida por histomorfometría tanto en mujeres normales como en mujeres con osteoporosis. Constituyendo una herramienta clínica como marcador del metabolismo óseo (formación y remodelación ósea) (151).

Se observan incrementos de osteocalcina en aquellas patologías donde hay aumento en la actividad osteoblástica (incremento de la formación del hueso). En estos casos las concentraciones de osteocalcina correlacionan bien con otros

marcadores como la fosfatasa alcalina y la histomorfometría ósea. También aumenta en la insuficiencia renal aguda, dado su metabolismo renal.

Así, se observa un aumento en los niveles de osteocalcina en las siguientes situaciones: enfermedad ósea de Paget, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, osteomalacia, osteodistrofia renal, acromegalia, metástasis óseas (ocasionalmente), recuperación de fracturas óseas, osteoporosis e insuficiencia renal crónica.

Al contrario, se observa un descenso de osteocalcina en: hipoparatiroidismo, déficit de hormona de crecimiento y colangitis biliar.

ABORDAJE TERAPEÚTICO DE LA OSTEOPOROSIS EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

No hay un método específico establecido para tratar la osteoporosis en la CBP, y por lo tanto se realiza de acuerdo a las reglas generales ⁽¹⁵⁶⁾.

Tanto como sea posible, todos los pacientes deberían modificar su estilo de vida y hábitos alimentarios, aumentar el ejercicio aeróbico físico regular, suspender estimulantes, tabaco y alcohol, evitar situaciones con riesgo de caídas, y aumentar la ingesta de suplementos de calcio en la dieta. La dieta debe incorporar alimentos ricos en calcio como leche y derivados, verduras como las espinacas, las acelgas, los cardos o la col de Bruselas, legumbres como las alubias, los garbanzos o las habas cocidas. Para asegurar la ingesta de vitamina D3 debemos recomendar pescado como el salmón, la caballa, el arenque, el atún, las sardinas o las anchoas. El huevo o la mantequilla pueden aportar vitamina D3 pero en cantidades significativamente inferiores.

A no ser que haya contraindicaciones específicas, la mayoría de los pacientes con osteopenia u OP deberían introducir suplementos diarios de calcio y vitamina D. La cantidad diaria aconsejable de calcio (incluida la contenida en la dieta) es de 1000-1200 mg y de 400-800 UI de vitamina D, preferiblemente monitorizando las concentraciones séricas para alcanzar un valor diana mayor de 30 ng/ml ⁽¹⁵⁷⁾.

En caso de detección de OP está indicado el tratamiento con bisfosfonatos del tipo del alendronato e administración semanal que ha demostrado un incremento de la masa ósea, aunque no se ha constatado el efecto sobre la incidencia de fracturas óseas. Los bisfosfonatos de administración mensual (ibandronato 150 mg/mes) no han demostrado superioridad frente a bisfosfonatos de administración semanal (alendronato 70 mg/semana). El tratamiento durante 2 años con ibandronato o con alendronato mejoró la masa ósea en un 4,5% frente a un 5,7% sin diferencias significativas. La adherencia fue mayor con el ibandronato, pero el número de mujeres que concluyeron el estudio fue mayor con alendronato ⁽¹⁵⁸⁾. No obstante, no existen resultados bien documentados en ensayos clínicos evaluando su relación con la tasa de aparición de fracturas, ni sobre la posibilidad de que aparezcan efectos adversos en la CBP durante su uso prolongado, como la fractura patológica de mandíbula ⁽¹⁵⁸⁻¹⁶⁰⁾.

Los pacientes deben evitar acostarse al menos en los 30 minutos posteriores a la ingesta de alendronato para evitar el reflujo esofágico o úlceras inducidas por este medicamento.

Además, existe un riesgo potencial de la administración de los bisfosfonatos orales en el contexto de las varices esofágicas dado el riesgo de erosionar por estos la mucosa gástrica o esofágica. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes reciban bisfosfonatos parenterales como una alternativa en estos pacientes de alto riesgo ⁽¹⁵⁵⁾.

Como se ha dicho los tratamientos más frecuentes incluyen bisfosfonatos, administrados oralmente o intravenosos ⁽¹⁵⁸⁻¹⁶⁰⁾. En este grupo de medicamentos los más frecuentemente analizados fueron etidronato y alendronato durante varios meses de tratamiento. El alendronato (70mg/semanales) mejora significativamente la densidad mineral ósea tras 1 año de uso, con efectos secundarios mínimos ⁽¹⁰⁹⁾. No hay datos sobre el efecto de ácido ibandrónico o zolendrónico en la OP de la CBP. Existe un estudio piloto hecho con raloxifeno en 9 pacientes con CBP demostró un ligero aumento de la densidad mineral ósea en la columna vertebral ⁽¹⁵⁸⁾.

La deficiencia en vitamina K ha demostrado alterar la formación de osteoblastos y facilitar la actividad osteoclástica in vitro ⁽¹⁶¹⁾. Hay evidencia que sugiere que la

repleción de vitamina K puede mejorar la DMO, pero este estudio estaba desarrollado en pacientes sin hepatopatía (162).

En general el tratamiento hormonal sustitutivo no se recomienda ya que ha sido asociado a un aumento de eventos adversos sin una mejoría en la densidad ósea o de tasa de fracturas (163).

La terapia anabólica con ranelato y parathormona recombinante humana (rPTH 1-34) aún no ha sido utilizada en CBP aunque los resultados preliminares en animales son muy prometedores (164,165).

De forma similar, denosumab (anticuerpo monoclonal IG2 antagonista del RANKL) aún no ha sido utilizado en CBP. El denosumab, parecido a una inmunoglobulina natural, consta de aminoácidos y carbohidratos, con lo que no es eliminado por el cuerpo por la vía hepática. Es más, por la conveniencia de la administración de la misma (inyección subcutánea cada 6 meses) puede ser una alternativa atractiva al tratamiento con bisfosfonatos en el tratamiento y prevención de la osteoporosis en la CBP (166).

Tampoco ha sido estudiado en la CBP el efecto del romosozumab, un anticuerpo monoclonal quimérico (humanizado) dirigido contra la esclerostina, y que actúa eliminando el factor inhibidor de la ruta de señalización Wnt. El resultado final de su utilización es un incremento neto de la masa ósea (156).

Los pacientes mayoritariamente están siendo calificados para el tratamiento de la osteoporosis primaria de acuerdo al cálculo de riesgo absoluto de fractura a 10 años con la herramienta FRAX (167). De acuerdo a la National Osteoporosis Foundation (NOF) tras la realización de estudios de coste-efectividad en Estados Unidos (168), se recomienda empezar a tratar la osteoporosis cuando el riesgo de fractura osteoporótica mayor se encuentre por encima o igual al 20% o el riesgo de fractura de cadera sea $\geq 3\%$ según la herramienta FRAX de la Organización Mundial de la Salud la cual utiliza la DMO más factores clínicos de los pacientes (169).

Aunque existen recomendaciones específicas para estos pacientes con CBP en la Guía de Práctica Clínica de la EASL para el Manejo de las Enfermedades Hepáticas Colestásicas en profilaxis y tratamiento de la pérdida de masa ósea y osteoporosis

(170) en la que se aconseja que estaría indicada la administración de alendronato u otros bisfosfonatos cuando existe una T-score $<-2,5$ o tras la aparición de una fractura patológica, y que podría incluso ser apropiado con valores de T-score $<-1,5$ (157).

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La colangitis biliar primaria es una enfermedad hepática crónica que se manifiesta con un patrón clínico, biológico e histológico de colestasis crónica. Esta enfermedad se asocia a distintas enfermedades que complican su evolución entre las que cabe destacar la enfermedad metabólica ósea siendo la osteoporosis la forma clínica más frecuente de patología ósea en la CBP y cuya prevalencia está aumentando en los últimos años, principalmente asociado al incremento del diagnóstico temprano de esta hepatopatía ⁽¹⁵⁶⁾.

En la actualidad, el diagnóstico de osteoporosis se basa en la evaluación de la densidad mineral ósea (DMO) y en la detección de fracturas. La osteoporosis se caracteriza por una reducción del nivel de masa ósea y de su calidad, que se asocia a un aumento del riesgo de desarrollar fracturas por fragilidad ⁽¹⁷⁰⁾ Esto conlleva un deterioro de la calidad de vida del paciente, ya mermada por su enfermedad de base ⁽¹⁶⁹⁾.

Al desarrollo de estas alteraciones óseas contribuyen múltiples factores sin que hayan sido concluyentes los resultados de los diferentes grupos de investigación que han intentado establecer el tipo, la frecuencia y los mecanismos implicados en el desarrollo de esta patología ósea asociada a la CBP sugiriendo que tanto la influencia de la resorción ósea como el enlentecimiento de la formación del mismo pueden estar implicados en este proceso. Así, se han descrito prevalencias de osteoporosis muy variables, desde el 15% hasta el 45%, en los pacientes con CBP o una prevalencia de fracturas que oscila entre el 6% y el 22%, según los distintos grupos de investigación.

Además, con la creciente prevalencia de pacientes con CBP conocida y la introducción de medicamentos que modifiquen su curso natural, habrá un mayor número de pacientes diagnosticados y por lo tanto un mayor número de enfermedad ósea potencialmente tratable siendo importante identificar los individuos antes de que sufran fracturas. Se ha visto que la osteoporosis y la osteopenia se relacionan con la gravedad del daño hepático y que en las mujeres

con CBP, el riesgo de fractura vertebral es superior cuando presentan un T-score inferior a -1,5 tanto en columna lumbar como en cuello de fémur ⁽¹¹¹⁾ pudiendo constituir esto un criterio útil para identificar aquellas pacientes con un mayor riesgo de fractura, pero precisándose de mayores estudios que confirmen dicha hipótesis.

Para establecer el riesgo de fracturas deben tenerse también en cuenta muchos otros factores clínicos como el uso de corticoesteroides o el hipogonadismo. El mejor manejo para estos pacientes es revisar el riesgo individual de osteoporosis y prescribir terapias específicas para su edad y enfermedad. La evidencia del tratamiento de la osteoporosis en pacientes con CBP se sigue basando en estudios grandes de mujeres postmenopáusicas debido al pequeño tamaño muestral de los estudios con CBP. El conocimiento exacto de la etiopatogenia de la osteoporosis en estos pacientes, ofrecerá nuevas posibilidades terapéuticas más específicas para estos pacientes.

Actualmente existen nuevos factores que están tomando un lugar muy destacado en el metabolismo óseo como es el del FGF-23 en la comunicación endocrina entre el esqueleto, el riñón y el intestino para la regulación de los niveles adecuados de fósforo. El fósforo es un elemento crítico para el mantenimiento de la integridad del esqueleto, así como para la comunicación de numerosos procesos celulares. Hasta ahora no existe ningún estudio sobre el papel que puedan estar desempeñando estas proteínas en la enfermedad metabólica ósea de la CBP.

Por todo ello esta tesis se desarrolló con la intención de ampliar el conocimiento sobre la patología ósea acontecida en los pacientes con CBP y siguiendo líneas de experiencia investigadora previa de nuestro centro sobre colangiopatías autoinmunes ⁽¹¹⁶⁾ y sobre la vía del FGF-23 ⁽¹⁷¹⁾.

OBJETIVOS

- 1) Analizar la prevalencia de osteoporosis/osteopenia y fracturas óseas en una serie de pacientes con CBP de nuestro medio e investigar los factores que pueden influir en el desarrollo de dicha patología.
- 2) Determinar en un subgrupo de pacientes con CBP si existen diferencias en los valores de ciertas proteínas implicadas en la regulación del metabolismo óseo (PCR, $\text{TNF}\alpha$, IL-6 e IL-10, esclerostina, FGF-23, klotho, klotho-alpha soluble) respecto a un grupo control apareados por edad, sexo y valor de la densidad mineral ósea.
- 3) Comprobar si existe correlación con el grado de osteoporosis/osteopenia/fracturas óseas en comparación con el grupo control y/o con la gravedad de la hepatopatía (determinado por valor de la elastografía, MELD, Child-Pugh y estadio histológico por biopsia).

III. PACIENTES Y MÉTODOS

DISEÑO

Estudio observacional transversal realizado entre julio 2010 y febrero 2014 en el Hospital Universitario de La Princesa.

Registramos en la Consulta Monográfica de Hepatopatías un total de 92 pacientes con CBP, de los cuales se localizaron durante las consultas o por vía telefónica a 84 pacientes a los que se les ofreció participar en este proyecto. De éstos, 3 pacientes rechazaron entrar en el estudio, 1 no se presentó a las pruebas complementarias solicitadas, 2 pacientes habían fallecido y 6 fueron excluidos (2 infección por Virus de la Hepatitis C, 2 solapamiento con hepatitis autoinmune, 1 padecía síndrome antifosfolípido y 1 lupus eritematoso sistémico).

En los 72 pacientes restantes con CBP se analizaron los parámetros descritos detalladamente en la “hoja de recogida de datos” (anexo 1). Estos parámetros son, de forma resumida: datos demográficos, nutricionales, bioquímica general, de metabolismo óseo, clasificación de la afectación hepática (escala de Child-Pugh, MELD y elastografía de transición mediante FibroScan®), valor de absorciometría de rayos X de doble energía (DXA, dual-energy X-ray absorptiometry), prevalencia de fracturas y de factores clínicos de riesgo de OP de acuerdo con la Guía ESCEO⁽¹⁷²⁾, calculándose el de riesgo de fracturas a 10 años mediante el índice FRAX⁽¹⁶⁷⁾.

En un subgrupo de 22 pacientes sucesivos con CBP a los que se les realizaba analítica de rutina, se guardó suero para analizar los valores de las proteínas implicadas en la regulación del metabolismo óseo estudiadas en esta tesis (PCR, TNF α , IL-6 e IL-10, esclerostina, FGF-23, Klotho, klotho-alpha soluble). Estos 22 pacientes fueron apareados por edad (\pm 3 años), sexo y valor de DXA [T-score lumbar y de cuello femoral >-1 ; $(-1)-(-1,4)$; $(-1,5)-(-1,9)$; $(-2)-(-2,4)$; $(\leq -2,5)$], con 22 controles (pacientes que acudían a la consultas externas de reumatología a recibir el resultado de densitometría ósea solicitada para su diagnóstico/seguimiento por su médico de familia o de reumatología) que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión detallados en la siguiente tabla.

TABLA 7. Criterios de inclusión y exclusión.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Otra hepatopatía: alcohólica, viral, autoinmune,...
Gestación en curso
Trasplante hepático
Enfermedad inflamatoria sistémica (lupus, artritis reumatoide,...)
Insuficiencia renal
Enfermedad crónica caquectizante
CRITERIOS DE INCLUSIÓN
No cumplir criterios exclusión
Aceptar participar en el estudio
Firmar consentimiento informado (anexo 2)

Se iban a incluir un total de 44 muestras por la capacidad de los kits de análisis utilizados pero tres pacientes no acudieron a la extracción de sangre programada por lo que finalmente se analizaron sólo 19 casos y controles.

El estudio siguió los parámetros de buena práctica clínica de acuerdo con la legislación vigente, siendo aprobado por el CEIC local del Hospital Universitario de La Princesa (código de protocolos PI-465 y CBPOP). En todo momento los pacientes podían decidir retirar sus datos de este estudio si así lo decidían y sin que esto tuviera ninguna repercusión en el seguimiento y tratamiento que se realiza de forma habitual al paciente en nuestras consultas.

ACCESO DIRECTO A LOS DATOS / DOCUMENTO FUENTE

Se recolectaron los datos precisados para caracterizar a la población con CBP de la revisión de las historias clínicas de los pacientes que aceptaron participar. Si mediante la revisión de dichas historias se detectó la falta de alguna prueba de las que se realiza de forma rutinaria a estos pacientes de acuerdo a la Guía de Práctica Clínica del 2009 de la EASL (European Association for the Study of the Liver) para el manejo de las enfermedades hepáticas colestásicas ⁽¹⁵⁷⁾, se procedió a informar al paciente y se le dio la opción de llevarlas a cabo. Estos estudios consisten en analíticas de seguimiento con diferente periodicidad según el estadio de su patología (determinación anual de marcadores de colestasis si los test serológicos hepáticos son normales), DXA (debe evaluarse en todos los pacientes en el

momento del diagnóstico y se debe reevaluar cada 2-3 años dependiendo de otros factores añadidos de riesgo de OP), radiografía de columna dorsal y lumbar en proyección lateral para identificar fracturas vertebrales morfométricas o asintomáticas y biopsia hepática para filiar el diagnóstico si no presentan anticuerpos específicos o si existe desproporción de elevación de transaminasas y/o niveles de IgG en suero para identificar procesos adicionales o alternativos. En todos los pacientes con CBP incluidos se realizó estudio no invasivo mediante elastografía de transición, para valorar de forma transversal el grado de fibrosis hepática.

De los controles también se recolectaron los datos que precisamos para caracterizar a esta población de la revisión de las historias clínicas de los pacientes que aceptaron participar (analíticas de diagnóstico y/o seguimiento, valores de DXA y radiografía de columna dorsal y lumbar en proyección lateral para identificar fracturas vertebrales asintomáticas).

FINANCIACIÓN

La Unidad de Hepatología y la de Reumatología del Hospital Universitario de La Princesa (FIS-PI12/01578, cofinanciado con Fondos FEDER) proporcionaron la financiación necesaria para la adquisición de los reactantes que no se usaban habitualmente en clínica (Klotho, klotho-alpha soluble, FGF-23, TNFSF6, esclerostina, TNF α , IL-6, IL-10). El resto de las pruebas realizadas se llevó a cabo según práctica clínica habitual y no supusieron un gasto extraordinario para el centro.

CONFIDENCIALIDAD

Para preservar la confidencialidad de datos de los pacientes, se anonimizó; se disoció la información sustituyendo en la base de datos a cada paciente incluido por un número que impedía que los mismos fueran identificados. Todos los datos resultantes del estudio fueron tratados con absoluta confidencialidad de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter

Personal, y las medidas de seguridad en el tratamiento de la información conforme al R.D. 1720/2007. Los ficheros temporales a los que sólo tuvimos acceso los investigadores participantes, serán destruidos al final del mismo para impedir cualquier recuperación posterior.

El estudio siguió los parámetros de buena práctica clínica, siendo aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de La Princesa (código de protocolos PI-465 y CBPOP).

LUGAR DE REALIZACIÓN

Este Proyecto de Investigación se realizó en la consulta monográfica de hepatopatías crónicas del Hospital Universitario de La Princesa en pacientes con el diagnóstico de colangitis biliar primaria y en consultas de reumatología de este mismo hospital en pacientes en estudio y/o seguimiento por OP/osteopenia según práctica clínica habitual.

VARIABLES A ANALIZAR

OSTEOPOROSIS-OSTEOPENIA

El diagnóstico de osteoporosis (OP) se realizó en todos los pacientes incluidos en el estudio según los criterios de la OMS (referencia), mediante la realización de una absorciometría de doble energía de rayos X (DXA) en las localizaciones de columna lumbar (L1-L4) y cuello femoral. En nuestro centro se utilizó un densitómetro QDR 4500W, modelo Elite© (Hologic, Bedford, Mass, USA).

Desde el punto de vista de DXA, se define OP como aquellos valores de -2,5 o menor, lo que equivale a una densidad ósea dos y media desviaciones estándar (DE) por debajo de la media de una mujer de 30 años (T score). La OP grave (OP establecida) se define como baja masa ósea con presencia de 1 ó más fracturas por fragilidad. La osteopenia se define como tener un índice T entre -1 y -2.5 DE del pico adquirido de la masa ósea a la edad de 30 años (**TABLA 5**).

Se define la variable *fractura por fragilidad* como la fractura provocada por lesiones que serían insuficientes para romper un hueso normal, es decir, la que se

produce por traumatismos de bajo impacto, como una caída desde una altura correspondiente a la bipedestación o incluso en ausencia de un traumatismo identificable.

HERRAMIENTA FRAX Y VALORACIÓN SEGÚN LA GUÍA EUROPEA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN LA MUJER POSTMENOPÁUSICA

Se calculó el riesgo absoluto de fractura de cada paciente mediante la aplicación de la herramienta informática, FRAX disponible en <http://www.shef.ac.uk/FRAX> ⁽¹⁶⁷⁾. El FRAX es una herramienta diagnóstica constituida por un programa informático al cual se accede vía internet que proporciona el riesgo absoluto (en porcentaje) de fractura de cadera o de fractura mayor (entendida como una medida global que abarca fracturas vertebrales, de Colles, de húmero o cadera) en los próximos 10 años de vida del paciente. El umbral por encima del cual es coste-efectivo y, por tanto, sería recomendable tratar a un paciente con fármacos frente a la OP (diferentes a calcio y vitamina D) aún no está completamente definido en la población española.

Este instrumento fue desarrollado por la OMS en colaboración con el Centro de enfermedades metabólicas óseas de la Universidad de Sheffield e integra una serie de factores de riesgo determinados a través de series metódicas de revisiones y meta-análisis efectuados en diferentes países de diversos continentes en nueve cohortes poblacionales prospectivas ⁽¹⁷⁰⁾. Entre ellos se incluye el índice de masa corporal como una variable continua, así como las variables dicotómicas que comprende una historia familiar de fractura de cadera, una fractura por fragilidad previa, padecer hepatopatía, tabaquismo, exposición a glucocorticoides orales de forma prolongada, artritis reumatoide y el consumo de más de dos unidades de alcohol al día.

Cada uno de estos factores se examina para interacciones con el sexo, la edad, la DMO y la propia variable. Con los resultados de predicción se puede discernir la necesidad de tratamiento basados en los resultados de meta-análisis y revisiones

previas las cuales enfrentan el riesgo de fractura predicho y la edad del paciente tal como se muestra en la Figura 3.

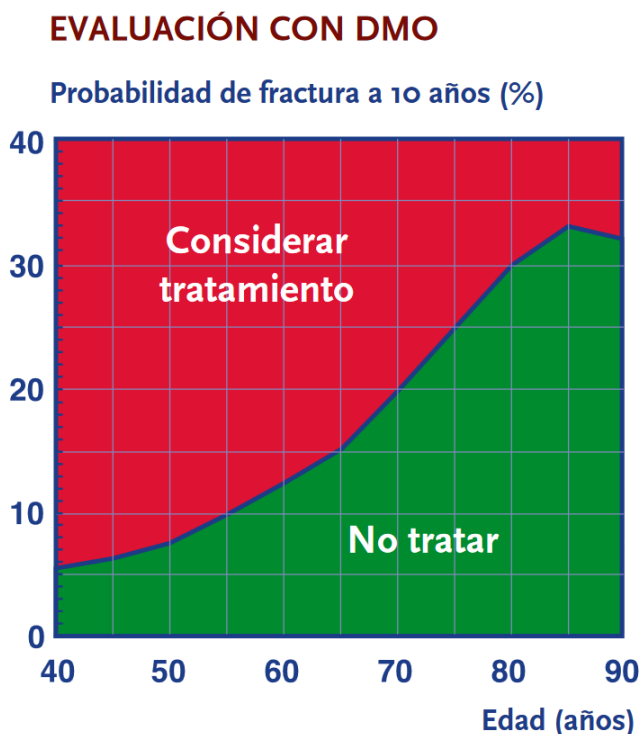


Figura 3. Umbral de tratamiento de acuerdo a la Guía ESCEO según los valores de la herramienta FRAX® incluyedo DMO (172).

RECOMENDACIONES DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA EASL PARA EL MANEJO DE LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS COLESTÁSICAS EN PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA PÉRDIDA DE MASA ÓSEA Y OSTEOPOROSIS

- I. El riesgo de osteoporosis debe evaluarse en todos los pacientes con colestasis crónica, enfatizando en los factores de riesgo reversibles y consejos sobre el estilo de vida.
- II. La DMO debe evaluarse en todos los pacientes en el momento del diagnóstico de la hepatopatía crónica colestásica. Se debe reevaluar hasta anualmente, dependiendo del grado y severidad de la colestasis y de otros factores de riesgo.

- III. Debe considerarse suplementar con calcio (1.000-1.200 mg /día) y vitamina D (400-800 UI/ día) a todos los pacientes con colestasis crónica, aunque no existen datos basados en la evidencia.
- IV. Está indicada la administración de alendronato u otros bisfosfonatos cuando se tenga un $T < -2,5$ DE o después de haber sufrido una fractura patológica (I/B1) y, en algunos casos, se recomiendan con valores $T < -1,5$ (157).

La recomendación de tratamiento en los casos de $T < -2,5$ o tras fractura es una recomendación fuerte (grado 1) basada en estudios randomizados controlados (Grado I) con una evidencia moderada (Grado B).

El resto de las recomendaciones son clasificadas como evidencia III/C2, es decir, opiniones de expertos y basadas en epidemiología descriptiva, en los que por lo tanto, la evidencia es de baja calidad y mayores estudios es bastante probable que tengan un impacto importante en la confianza de la estimación del efecto.

CUESTIONARIO ANTECEDENTES PERSONALES

A todos los pacientes se les proporcionó un cuestionario dirigido llevado a cabo para este estudio (anexo 2) en el que constan de forma pormenorizada preguntas sobre los antecedentes personales y familiares de OP, incluyendo las fracturas óseas padecidas.

ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN (FIBROSCAN®)

Asimismo, se realizó una elastografía de transición a todos los pacientes con CBP mediante esta técnica diagnóstica no invasiva que utiliza vibración de baja frecuencia y ultrasonidos para medir la elasticidad hepática (173). Para este estudio se utilizó el FibroScan® 502 de Echosens con una sonda M.

Estando el paciente en decúbito supino y con el brazo derecho en abducción máxima, se realizaron diez mediciones en el lóbulo hepático derecho a través de los espacios intercostales a una distancia de entre 25 y 45 mm de la superficie de la piel. Se midió un volumen de aproximadamente 1 cm de ancho y 4 cm de largo

resultando esta muestra más representativa del parénquima hepático total que la biopsia, ya que equivale al menos a un tamaño 100 veces mayor.

El resultado final que ofrece la elastografía se expresa en kilopascales (kPa) que es la mediana de todas las mediciones realizadas y el rango de valores de elasticidad va de 2,5 a 75 kPa. Cuando la medición no es válida, la elastografía no da ningún resultado. Se considera que la exploración es correcta si la proporción de mediciones válidas respecto al total de mediciones realizadas es de al menos un 60% y el rango intercuartílico no excede el 30% del valor de la mediana, para evitar una excesiva variabilidad entre los resultados.

Se consideró diagnóstico del estadio de fibrosis para hepatopatías crónicas colestásicas según los valores METAVIR ^(46,174) reflejados en la **TABLA 3**.

ÍNDICE MELD

En todos los pacientes con CBP se calculó el Índice de MELD (Model End Stage Liver Disease) que es un índice pronóstico con valores de 5 a 40, utilizado para valorar la gravedad de la cirrosis hepática que se correlaciona muy bien con la mortalidad a tres meses y que desde el año 2002 se utiliza para priorizar a los pacientes en lista de espera de trasplante hepático, ya que su determinación no está influida por valoraciones subjetivas y las variables que contiene son asequibles y reproducibles. Se determinó una puntuación máxima de 40 para que los candidatos con puntuaciones mayores de esta cifra no obtengan prioridad adicional (peores resultados por mayor gravedad). Este índice se calcula con la fórmula $MELD = 9.57 \times \ln(\text{creatinina mg/dl}) + 3.78 \times \ln(\text{bilirrubina total mg/dl}) + 11.2 \times \ln(\text{International Normalized Ratio}) + 6.43$.

Existen estudios que constatan que pacientes con MELD superior a 18 presentaron un claro beneficio de supervivencia con el trasplante hepático incrementándose este beneficio conforme aumentó el valor del MELD. Los pacientes con MELD entre 15 y 17 representan una zona intermedia sobre la que estadísticamente no queda claro si, en términos de supervivencia, es preferible mantenerse en lista o ser trasplantado ⁽¹⁷⁵⁾.

Según la EASL (101), se deben seleccionar, como candidatos a trasplante hepático a aquellos pacientes cuya calidad de vida sea mala o inaceptable, o cuya expectativa de vida sea menor de un año. Específicamente en los pacientes con CBP, son los casos de cirrosis descompensada, hipertensión portal o prurito incontrolable a pesar del tratamiento. Las recomendaciones de la EASL son de incluir en lista de trasplante a aquellos pacientes con una puntuación MELD ≥ 15 , dado que la supervivencia a 1 año en los pacientes con MELD ≤ 14 , es menor en los sujetos trasplantados que en los no trasplantados.

CLASIFICACIÓN CHILD-PUGH

La clasificación de Child-Pugh se utiliza para conocer el grado de afectación y orientación pronóstica de los enfermos con cirrosis hepática. Se calculó en todos los pacientes con CBP mediante la siguiente tabla (**TABLA 8**).

TABLA 8. Clasificación Child-Pugh.

PUNTAJE	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Encefalopatía	No	Grado 1 a 2	Grado 3 a 4
Albúmina (g/L)	>3,5	2,8 – 3,5	<2,8
Bilirrubina (mg/dL) (En enf. colestásicas)	<2 (<4)	2 - 3 (4-10)	>3 (>10)
T. Protrombina (%) o INR	>50 <1,7	30 - 50 1,8-2,3	<30 >2,3

CLASE	PUNTAJE	SUPERVIVENCIA 1 AÑO (%)	SUPERVIVENCIA 2 AÑOS (%)
A	5-6	100%	85%
B	7-9	80%	60%
C	10-15	45%	35%

Los métodos empleados en las determinaciones de las proteínas implicadas en el metabolismo óseo se recogen en la siguiente tabla (**TABLA 9**).

TABLA 9. *Determinaciones de las proteínas implicadas en el metabolismo óseo.*

	CASA COMERCIAL	REFERENCIA	CIUDAD/PAÍS ORIGEN	RANGO NORMALIDAD
TNF- α	R&D	HSTA00D	MN 55413, Minneapolis (USA)	0,5-32 pg/ml
IL-6 humano	R&D	HS600B	MN 55413, Minneapolis (USA)	0,156-10 pg/ml
IL-10 humano	R&D	HS100C	MN 55413, Minneapolis (USA)	0,78-50 pg/ml
Klotho humano	CUSABIO	CSB-E13235h	Japan	7,8-500 pg/ml
FGF-23 humano	Millipore	EZHF23-32K	St.Charles,Missouri 63304 (USA)	9,9-2400 pg/ml
Fas Ligand / TNFSF6 humano	R&D	DFL00	MN 55413, Minneapolis (USA)	15,6-1000 pg/ml
Klotho-alpha soluble	Inmuno-Biological Laboratories	27998	Japan	93,75-6000 pg/ml
Esclerostina	Biomedica	BI-20492	Wien, Austria	15-240 pmol/L

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las principales características clínico-analíticas. Las variables cuantitativas se expresan como media como valor central e intervalo de confianza del 95% (IC95%) o \pm desviación estándar como medidas de dispersión. Las variables cualitativas se expresan como porcentajes (IC 95% o n).

Se analizó el supuesto de varianzas iguales (Prueba de Levene para homogeneidad de varianzas). Al tratarse de medidas pareadas se realizó un t-test pareado para la comparación de dos medias cuyas varianzas eran iguales y un test de Wilcoxon pareado para las varianzas desiguales. Las variables categóricas se compararon mediante el test de Chi-cuadrado o utilizando el test exacto de Fisher cuando fue preciso. Se consideró como indicador de diferencia estadísticamente significativa un valor de $p < 0,05$ para dos colas.

El análisis estadístico se ha realizado con el paquete estadístico de IBM SPSS Statistics v.23, Stata v.13 y Epidat v. 4.1.

IV. RESULTADOS

.

DESCRIPTIVO DE NUESTRA POBLACIÓN SEGÚN FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS DE ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA Y GRADO DE AFECTACIÓN HEPÁTICA

La media de edad de nuestra población fue de 58,4 años (55,7-61,2) incluyéndose pacientes desde los 36 a los 81 años de edad, siendo mujeres el 88,9% (81-96) y llevando diagnosticados 8,9 años (7,5-10,2). La edad de la menopausia fue de 47,1 años (45,6-48,6). Los resultados obtenidos se resumen en las siguientes tablas.

TABLA 10. Factores de riesgo de osteoporosis.

FACTORES DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS	% (IC 95%)
Tabaquismo: Fumador activo / Exfumador	21,4 (12-31)/15,7 (7-24)
Consumo alcohol (todo consumo fue ♂ < 40g/día, ♀ < 24g/d)	5,8 (0-11)
Menopausia/precoz (< de 45 años)	76,7 (66-88)/19,6 (8-31)
Consumo corticoides > 3 meses	23,4 (13-34)
Antecedente de fractura osteoporótica	25,4 (15-36)
Antecedente familiar de fractura cadera	7,1 (0-15)
Bajo IMC (< 19 kg/m ²)/IMC	4,2 (0-9)/25,4 (24,3-26,5)

IMC: Índice de masa corporal. IC: Intervalo de confianza.

En los factores de riesgo de osteoporosis ordenados por prevalencia descataca la menopausia como el más prevalente con un 76,7% (66-88) y en el otro extremo, como los menos frecuentes, el consumo de alcohol 5,8% (0-11) y el IMC bajo 4,2% (0-9).

El consumo de alcohol en todos los casos fue menor al considerado de riesgo para la salud, el cual ha sido definido como un consumo casi diario superior a 40 gramos de etanol al día en varones y superior a 24 gramos de etanol al día en mujeres ⁽¹⁷⁶⁾.

TABLA 11. Valores bioquímicos.

AFECTACIÓN HEPÁTICA	
GOT (U/L)	42,1 (33,7-50,6)
GPT (U/L)	43,8 (34,1-53,5)
GGT (U/L)	99,3 (63,3-135,3)
FAL (U/L)	171,0 (140,2-201,9)
BT (mg/dL)	0,9 (0,5-1,2)
Albúmina (g/dL)	4,3 (4,3-4,4)
Activ. Protrombina (%)	102,1 (97,3-107)
Creatinina (mg/dL)	0,8 (0,7-0,9)
METABOLISMO ÓSEO	
Calcio (mg/dL)	9,5 (9,4-9,6)
Vitamina D (ng/mL)	30,7 (27,1-34,3)
TSH basal (microU/mL)	3,3 (2,3-4,3)
PCR (mg/dL)	0,4 (0,3-0,6)
IGF1 (mg/L)	138,3 (111-165,6)
Betacrosslap (pg/mL)	410 (356,2-463,8)
Fósforo (mg/dL)	3,6 (3,5-3,7)
Cociente Ca/Crea	0,17 (0,14-0,18)
PTH intacta (pg/mL)	53,9 (44,4-63,4)
VSG (mm/h)	40,8 (34,7-46,9)
Osteocalcina (ng/mL)	21,2 (18-24,5)

Activ Protromb: actividad de protrombina; BT: billirrubina total; FAL: fosfatasa alcalina; GGT: Gamma glutamil transpeptidasa; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: Transaminasa glutámico pirúvica; IGF1: Factor de crecimiento insulínico tipo 1. PCR: proteína C reactiva; PTH: paratohormona; TSH: hormona estimulante de tiroides; VSG: Velocidad de sedimentación globular.

De los factores de afectación hepática y metabolismo óseo destaca que las medias de los valores de transaminasas son los únicos que sobrepasan los valores de referencia de GOT <32 U/L, GPT <31 U/L, GGT <32 U/L y FAL <104 U/L. Identificándose, como se muestra en la siguiente tabla, que casi todos los pacientes estaban en una fase precoz de su hepatopatía representado porque el 94,4% (89-100) de los pacientes estaban un estadio A de Child-Pugh, estando el 89,9% clasificados como elastografía sin cirrosis (estadios 0-3).

La afectación hepática según las 44 biopsias que estaban realizadas (no mostrada en la tabla) se clasificó en estadio 1 el 31,8% (17,5-46,1), estadio 2 el 40,9% (25,8-56,0), estadio 3 el 25,0% (11,7-38,3) y en estadio 4 sólo el 2,3% (0-6,9).

El 79,4% (50 pacientes) no habían presentado nunca una complicación de su hepatopatía, estando diagnosticados de hipertensión portal el 7,9% (5), de varices

esofágicas el 9,5% (6) y habiendo sufrido al menos un episodio de hemorragia digestiva alta por varices esofágicas el 3,2% (3).

TABLA 12. Gravedad de la afectación hepática.

GRAVEDAD DE LA AFECTACIÓN HEPÁTICA	
MELD (6-40)	7,0 (6,4-7,5)
ESTADIO CHILD-PUGH	
Estadio A (%)	94,4 (89-100)
Estadio B (%)	5,6 (0-11)
Estadio C (%)	0
Estadio por elastografía	9 (7,3-10,9)
Estadio 0 (%)	62,3 (51-74)
Estadio 1 $\geq 7,1$ (%)	11,6 (4-19)
Estadio 2 $\geq 8,8$ (%)	7,2 (1-14)
Estadio 3 $\geq 10,7$ (%)	8,7 (2-16)
Estadio 4 $\geq 16,9$ (%)	10,1 (3-17)

Tres pacientes eran menores de 40 años, lo que supone un 4,2% (0-9) en las que el índice FRAX se calculó como si tuvieran 40, ya que no existen valores menores a esa edad en la herramienta del FRAX.

También se recogieron en esta población con CBP otros factores como la edad media de menopausia 47,1 años (45,6-48,6) y las patologías concomitantes: 8,6% diagnosticados de diabetes mellitus (2-15%), 62% de dislipemia (50-74%), 18,6% de hipertensión arterial (9-28%), 11,27% de cardiopatía (4 ergometrías positivas, 1 angina estable, 2 estenosis mitral, 1 robo subclavia, 1 portador de marcapasos) y otras enfermedades (15 estaban diagnosticados de patología tiroidea, 4 de síndrome de Sjögren, 3 de síndrome de CREST, 1 de artritis reumatoide, 1 de lupus eritematoso sistémico, 1 de síndrome antifosfolipídico y 1 de espondilitis anquilosante).

En cuanto al tratamiento recibido, el 18,3% habían sido tratadas con bisfosfonatos, 66,2% con suplementos de calcio, el 74,6% con suplementos de vitamina D, el 97,2% con AUDC y además existían 2 pacientes con azatioprina, 2 con micofenolato mofetilo, 1 con infliximab, 1 con calcitonina nasal y 1 con teriparatida (PTH) por vía subcutánea.

PREVALENCIA DE ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA

Básicamente, los valores de DMO obtenidos en nuestra población con CBP, con rango edad entre 36-81 años fueron los siguientes: a nivel de cuello femoral: T-score -1,4 [(-1,6)-(-1,2)] con valores desde -3,3 a 1,2, con Z -0,274 [(-0,5203)-(-0,0281)] y BMD 0,647(0,543-0,751). A nivel lumbar: T-score -1,8 [(-2,1)-(-1,6)] con valores desde [(-2,1)-(-1,6)], con Z -0,672 [(0,-971)-(-0,374)] y BMD 0,851 (0,815-0,887).

La prevalencia de OP en las pacientes con CBP fue significativamente mayor que la descrita en la población española general (lumbar 32,1% vs 9,1% y cuello femoral 15,3% vs 1,3%; $p<0,001$) ⁽¹⁷⁷⁾, mostrándose esto acorde a algunas publicaciones previas sobre CBP, siendo también mayor la presencia de osteopenia a nivel de cuello femoral (55,6% vs 39%; $p=0,040$). En la **TABLA 13** se muestran estos valores de una forma más visual, comparados con los valores de la población española.

TABLA 13. Valores de DXA en nuestra población comparados con lo descrito previamente.

		PACIENTES CON CBP	POBLACIÓN ESPAÑOLA ⁽¹⁷⁷⁾	VALOR P
LUMBAR	OSTEOPOROSIS (%)	32,1 (21-43)	9,1	<0,001
	OSTEOPENIA (%)	48,5 (36-61)	42	NS
	T-SCORE <-1,5 (%)	64,7 (53-76)		
CUELLO FEMORAL	OSTEOPOROSIS (%)	15,3 (7-24)	1,3	<0,001
	OSTEOPENIA (%)	55,6 (44-67)	39	0,040
	T-SCORE <-1,5 (%)	51,4 (40-63)		
TOTAL	OSTEOPOROSIS (%)	34,7 (23-46)		
	OSTEOPENIA (%)	52,8 (41-65)		
	T-SCORE <-1,5 (%)	63,9 (53-75)		

DMO: densidad mineral ósea. Osteoporosis: T-score <-2,5. Osteopenia: T-score <-1 y \geq -2,5. T-score <-1,5 de riesgo de fractura en hepatopatía colestásica. NS: no significativo.

TABLA 14. Prevalencia de fracturas en nuestra población comparados con la literatura previa.

	NUESTRA POBLACIÓN	ESTUDIOS PREVIOS DE CBP (111)	VALOR P
FRACTURA OSTEOPORÓTICA (%)	18,3 (9-28)	20,8	NS
Fractura vertebral (%)	8,5 (2-15)	11,2	NS
Fractura no vertebral (%)	15,5 (7-24)	12,2	NS
Colles (%)	11,3 (4-19)		
Cadera (%)	4,2 (1-9)		
Costal (%)	2,8 (0-7)		

NS: no significativo.

Como se ve en la tabla 14, no existían diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de fracturas descrita en estudios previos españoles de pacientes con CBP.

Destacar que de las 13 personas que padecían fracturas osteoporóticas, 6 eran fracturas múltiples: 4 vertebrales, 1 femoral, 2 de Colles y 1 de resto de miembros inferiores). Doce fracturas no fueron incluidas en el estudio por ser de origen no osteoporótico (5 de miembros superiores y 7 de miembros inferiores).

TABLA 15. Índice FRAX.

ÍNDICE FRAX CON DENSIDAD MINERAL ÓSEA	
Fractura osteoporótica mayor (%)	5,1 (4-6,2)
Fractura de cadera (%)	1,6 (1-2,3)

La OP lumbar se asoció a factores ya conocidos como el bajo IMC (26,5 vs 23,2; $p=0,001$) y con las consecuencias que se quieren evitar, las fracturas. En nuestro caso la OP lumbar y femoral se asociaron tanto a fracturas totales (cuello femoral 17,5% vs 55,6%; $p=0,010$, lumbar 10,9% vs 40,9%; $p=0,004$) como a no vertebrales (cuello femoral 15,9% vs 44,4%; $p=0,040$, lumbar 4,3% vs 18,2%; $p=0,050$) y a vertebrales la OP lumbar (8,7% vs 36,4%; $p=0,010$).

TABLA 16. Factores de riesgo de osteoporosis según la localización de la misma.

	OSTEOPOROSIS CUELLO FEMORAL			OSTEOPOROSIS LUMBAR		
	NO	SÍ	VALOR P	NO	SÍ	VALOR P
EDAD (a)	57,8 ± 11	63 ± 5,1	N.S.	57,4 ± 11	59 ± 12,4	N.S.
IMC (kg/m ²)	25,6 ± 4,5	23,9 ± 3,9	N.S.	26,5 ± 4,8	23,2 ± 2,8	0,001
Duración CBP (a)	8,7 ± 5,7	10,1 ± 6,9	N.S.	8,2 ± 5,9	9,7 ± 5,8	N.S.
MENOPAUSIA (%)	77,7 (42)	66,7 (4)	N.S.	70 (28)	88,2 (15)	N.S.
Edad menopausia (a)	47,7 ± 4,5	41,5 ± 4,4	0,010	47,3 ± 4,6	45,7 ± 5,4	N.S.
Menopausia precoz (%)*	14,3 (6)	75 (3)	0,020	13,8 (4)	35,7 (5)	N.S.
Corticoides > 3m (%)	24,6 (14)	22,2 (2)	N.S.	21,4 (9)	25 (5)	N.S.
Fractura progenitor (%)	7,9 (3)	0	N.S.	7,1 (2)	7,14 (1)	N.S.

a: años; *menopausia precoz < 45 años. CBP: colangitis biliar primaria; IMC: Índice de masa corporal. NS: no significativo.

TABLA 17. Variables bioquímicas según la localización de osteoporosis.

	OSTEOPOROSIS CUELLO FEMORAL			OSTEOPOROSIS LUMBAR		
	NO	SÍ	P	NO	SÍ	P
GOT (U/L)	38,4 ± 26,8	53 ± 51	N.S.	38,7 ± 23,0	48,0 ± 44,8	N.S.
GPT (U/L)	40,2 ± 30,2	44,9 ± 32,4	N.S.	43,4 ± 29,2	40,1 ± 34,8	N.S.
GGT (U/L)	95,5 ± 156,1	134 ± 140,5	N.S.	118,8 ± 174,7	78,0 ± 112	N.S.
FAL (U/L)	176,2 ± 145,7	189,3 ± 92,7	N.S.	185,5 ± 155,3	168,8 ± 111	N.S.
BT (mg/dL)	0,7 ± 0,5	2,1 ± 4,4	N.S.	0,7 ± 0,5	1,3 ± 2,9	N.S.
Albúmina (g/dL)	4,3 ± 0,4	4,2 ± 0,4	N.S.	4,3 ± 0,4	4,4 ± 0,4	N.S.
Activ Protrom (%)	103,6 ± 17,9	91,1 ± 30,1	N.S.	104,6 ± 15,6	94,2 ± 27,8	N.S.
Creatinina (mg/dL)	0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,1	N.S.	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,6	N.S.
Calcio (mg/dL)	9,5 ± 0,5	9,6 ± 0,6	N.S.	9,5 ± 0,5	9,5 ± 0,5	N.S.
Fósforo (mg/dL)	3,6 ± 0,6	3,5 ± 0,4	N.S.	3,6 ± 0,6	3,6 ± 0,5	N.S.
Vitamina D (ng/mL)	30,9 ± 15,6	29,7 ± 17	N.S.	29,3 ± 17,5	34,7 ± 11	N.S.
Cociente Ca/Crea	0,15 ± 0,08	0,20 ± 0,09	N.S.	0,16 ± 0,07	0,16 ± 0,1	N.S.
PTH (pg/mL)	52,9 ± 39,5	60,7 ± 25,2	N.S.	51,2 ± 29,7	61 ± 52,7	N.S.
TSH (μU/mL)	3,3 ± 4,5	2,9 ± 1,6	N.S.	2,5 ± 1,5	5,1 ± 7,3	0,040
PCR (mg/dL)	0,3 ± 0,3	1 ± 1,8	N.S.	0,4 ± 0,3	0,5 ± 1,1	N.S.

Activ Protrom: actividad de protrombina; BT: billirrubina total; FAL: fosfatasa alcalina; GGT: Gamma glutamil transpeptidasa; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: Transaminasa glutámico pirúvica; PCR: proteína C reactiva; PTH: paratohormona; TSH: hormona estimulante de tiroides; VSG: Velocidad de sedimentación globular. NS: no significativo.

En los factores de riesgo de osteoporosis sólo el menor IMC (26,5 ± 4,8 vs 23,2 ± 2,8; p=0,010) y la TSH mayor (2,5 ± 1,5μU/mL vs 5,1 ± 7,3μU/mL; p=0,04) mostraron diferencias estadísticamente significativas con la osteoporosis lumbar.

TABLA 18. Gravedad de la hepatopatía según la localización de osteoporosis.

	OSTEOPOROSIS CUELLO FEMORAL			OSTEOPOROSIS LUMBAR		
	NO	SÍ	VALOR P	NO	SÍ	VALOR P
Child-Pugh B vs A (%)	4,9 (3)	9,1 (1)	N.S.	4,3 (2)	9,1 (2)	N.S.
MELD > 12	3,2 (2)	22,2 (2)	0,020	2,2 (1)	9,1 (2)	N.S.
Elastografía (kPa)	8,3 ± 6,8	15,5 ± 10,4	0,014	8,7 ± 6,5	11 ± 9,9	N.S.
Estadio 0 (%)	66,1 (41)	28,6 (2)	N.S.	62,2 (28)	55 (11)	N.S.
Estadio 1 >=7,1 (%)	11,63 (7)	14,3 (1)	N.S.	11,1 (5)	15 (3)	N.S.
Estadio 2 >=8,8 (%)	8,1 (5)	0 (0)	N.S.	11,4 (5)	0 (0)	N.S.
Estadio 3 >=10,7 (%)	6,4 (4)	28,6 (2)	N.S.	6,8 (3)	15 (3)	N.S.
Estadio 4 >=16,9 (%)	8 (5)	28,6 (2)	N.S.	8,9 (4)	15 (3)	N.S.
Estadio 0-2 (%)	85,4 (53)	42,9 (3)	0,020	86,4 (38)	70 (14)	N.S.

MELD: model for end-stage liver disease.

TABLA 19. Fracturas e Índice FRAX según la localización de osteoporosis.

	OSTEOPOROSIS CUELLO FEMORAL			OSTEOPOROSIS LUMBAR		
	NO	SÍ	VALOR P	NO	SÍ	VALOR P
FRACTURAS (%)	17,5 (11)	55,6 (5)	0,010	10,9 (5)	40,9 (9)	0,004
vertebrales (%)	7,9 (5)	22,2 (2)	N.S.	4,3 (2)	18,2 (4)	0,010
no vertebrales (%)	15,9 (10)	33,3 (3)	0,040	10,9 (5)	27,3 (6)	0,040
FRAX OP*	4,2 ± 3	11,2 7,4	0,001	4 ± 3,4	6,9 ± 5,7	0,008
FRAX HIP**	1 ± 1,3	5,9 ± 4,5	<0,001	1 ± 1,8	2,8 ± 3,6	0,001

*Índice FRAX de fractura osteoporótica mayor con densidad mineral ósea, **Índice FRAX fractura cadera con densidad mineral ósea. NS: no significativo.

Como se muestra en la tabla 18, respecto a la osteoporosis en cuanto a los factores de gravedad de la hepatopatía encontramos diferencias estadísticamente significativas en el MELD > 12 (3,2% vs 22,2%; p=0,02) y el valor de elastografía en la osteoporosis de cuello femoral (8,3 ± 6,8 kPa vs 15,5 ± 10,4 kPa; p=0,014). En la tabla 19 se muestran los resultados en los que se comprueba que en la osteoporosis lumbar y de cuello femoral se encuentran diferencias estadísticamente significativas tanto en los valores del Índice FRAX de fractura osteoporótica mayor como de fractura de cadera, como en la presencia de fracturas tanto vertebrales como no vertebrales.

TABLA 20. Factores de riesgo de osteoporosis según valor del T-score < -1,5 en distintas localizaciones.

	T-SCORE <-1,5 CUELLO FEMORAL			T-SCORE <-1,5 LUMBAR		
	NO	SÍ	VALOR P	NO	SÍ	VALOR P
EDAD (a)	57,9 ± 11,3	58,9 ± 12	N.S.	55 ± 12,4	59,3 ± 10,5	N.S.
Peso (kg)	70,2 ± 12,7	59,6 ± 7,6	0,001	69,5 ± 13,3	62,3 ± 9,8	0,027
IMC (kg/m ²)	26,9 ± 4,2	24 ± 4,2	N.S.	26,1 ± 4,5	25,1 ± 4,5	N.S.
Duración CBP (a)	7,7 ± 5,8	10 ± 5,6	N.S.	7,2 ± 5,7	9,5 ± 5,9	N.S.
MENOPAUSIA (%)	72,4 (21)	80,6 (25)	N.S.	57,9 (11)	84,2 (32)	0,030
Edad menopausia (a)	47,6 ± 5,2	46,7 ± 4,6	N.S.	45,6 ± 5,8	47,3 ± 4,4	N.S.
Menopausia precoz*	9,5 (2)	28 (7)	N.S.	18,2 (2)	22,6 (7)	N.S.
Corticoides > 3m (%)	21,2 (7)	27,3 (9)	N.S.	30,4 (7)	17,9 (7)	N.S.
Fractura progenitores (%)	0 (0)	12 (3)	N.S.	0 (0)	9,7 (3)	N.S.

*a: años; menopausia precoz <45 años; CBP: colangitis biliar primaria; IMC: Índice de masa corporal. NS: no significativo.

TABLA 21. Variables bioquímicas según valor del T-score < -1,5 en distintas localizaciones.

	T-SCORE <-1,5 CUELLO FEMORAL			T-SCORE <-1,5 LUMBAR		
	NO	SÍ	P	NO	SÍ	P
GOT (U/L)	37,5 ± 24,7	42,8 ± 35,8	N.S.	43,0 ± 27,3	40,6 ± 33,5	N.S.
GPT (U/L)	41,4 ± 30,5	40,3 ± 30,5	N.S.	48,3 ± 33,6	38,9 ± 28,7	N.S.
GGT (U/L)	95,5 ± 156,1	134 ± 140,5	N.S.	148,8 ± 219,8	80,6 ± 104,8	N.S.
FAL (U/L)	193,2 ± 168	163,3 ± 106,8	N.S.	225,7 ± 185,5	153,4 ± 104,7	N.S.
BT (mg/dL)	0,6 ± 0,4	1,1 ± 2,2	N.S.	0,8 ± 0,6	0,9 ± 2	N.S.
Albúmina (g/dL)	4,4 ± 0,2	4,3 ± 0,5	N.S.	4,3 ± 0,3	4,3 ± 0,4	N.S.
Activ Protrom (%)	106 ± 16	98,4 ± 22,6	0,030	104,6 ± 17,8	99,9 ± 21,6	N.S.
Creatinina (mg/dL)	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,4	N.S.	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,4	N.S.
Calcio (mg/dL)	9,6 ± 0,3	9,4 ± 0,6	N.S.	9,5 ± 0,5	9,5 ± 0,5	N.S.
Fósforo (mg/dL)	3,6 ± 0,6	3,6 ± 0,5	N.S.	3,6 ± 0,7	3,6 ± 0,5	N.S.
Vitamina D (ng/mL)	28,6 ± 15,6	32,6 ± 15,6	N.S.	32,7 ± 19,8	29,8 ± 13,5	N.S.
Cociente Ca/Crea	0,16 ± 0,09	0,16 ± 0,08	N.S.	0,14 ± 0,08	0,17 ± 0,08	N.S.
PTH (pg/mL)	49,4 ± 31	57,9 ± 42,7	N.S.	53,2 ± 37,3	54,8 ± 39,7	N.S.
TSH (μU/mL)	2,9 ± 1,6	3,7 ± 5,7	N.S.	2,5 ± 1,4	3,8 ± 5,3	N.S.
PCR (mg/dL)	0,4 ± 0,3	0,4 ± 0,9	N.S.	0,4 ± 0,3	0,4 ± 0,8	N.S.

Activ Protrom: actividad de protrombina; BT: billirrubina total; Cociente Ca/Crea: cociente calcio/creatinina; FAL: fosfatasa alcalina; GGT: Gamma glutamil transpeptidasa; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: Transaminasa glutámico pirúvica; PCR: proteína C reactiva; PTH: paratohormona; TSH: hormona estimulante de tiroides; VSG: Velocidad de sedimentación globular. NS: no significativo.

En los factores de riesgo de osteoporosis, variables bioquímicas y gravedad de la hepatopatía según la localización de T-score <-1,5, destaca el bajo peso (70,2 ± 12,7 kg vs 59,6 ± 7,6 kg; p=0,001 en cuello femoral y 69,5 ± 13,3 kg vs 62,3 ± 9,8

kg; $p=0,027$ en columna lumbar) y la mayor presencia de menopausia en los pacientes con T-score $<-1,5$ en localización lumbar (57,9% vs 84,2%; $p=0,03$) y unicamente encontramos diferencias estadísticamente significativas en la actividad de protrombina en localización femoral como parámetro bioquímico ($106 \pm 16\%$ vs $98,4 \pm 22,6\%$; $p=0,03$).

TABLA 22. Gravedad de la hepatopatía según localización y valor de T-score $<-1,5$.

	T-SCORE $<-1,5$ CUELLO FEMORAL			T-SCORE $<-1,5$ LUMBAR		
	NO	SÍ	VALOR P	NO	SÍ	VALOR P
Child-Pugh B vs A (%)	0 (0)	10,8 (4)	N.S.	4,2 (1)	6,8 (3)	N.S.
MELD >12	2,9 (1)	8,1 (3)	N.S.	4,2 (1)	4,5 (2)	N.S.
Elastografía (kPa)	$7,7 \pm 4,8$	$10,4 \pm 9,2$	N.S.	$8,4 \pm 5,9$	$8,4 \pm 5,9$	N.S.
Estadio 0 (%)	64,7 (22)	60 (21)	N.S.	60,9 (14)	59,5 (25)	N.S.
Estadio 1 $\geq 7,1$ (%)	11,8 (4)	11,4 (4)	N.S.	13 (3)	11,9 (5)	N.S.
Estadio 2 $\geq 8,8$ (%)	11,8 (4)	2,9 (1)	N.S.	13 (3)	4,8 (2)	N.S.
Estadio 3 $\geq 10,7$ (%)	5,9 (2)	11,4 (4)	N.S.	4,3 (1)	11,9 (5)	N.S.
Estadio 4 $\geq 16,9$ (%)	5,9 (2)	14,3 (5)	N.S.	8,7 (2)	11,9 (5)	N.S.
Estadio 0-2 vs 3-4 (%)	88,2 (30)	74,3 (26)	N.S.	87 (20)	76,2 (32)	N.S.

MELD: model for end-stage liver disease. NS: no significativo.

En la siguiente tabla (tabla 23) se muestran los resultados en los que se comprueba que con el T-Score $<-1,5$ se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la presencia de fracturas totales y en los valores del Índice FRAX tanto de fractura osteoporótica mayor como de fractura de cadera.

TABLA 23. Fracturas e Índice FRAX según localización y valor de T-score $<-1,5$.

	T-SCORE $<-1,5$ CUELLO FEMORAL			T-SCORE $<-1,5$ LUMBAR		
	NO	SÍ	VALOR P	NO	SÍ	VALOR P
FRACTURAS (%)	11,4 (4)	32,4 (12)	0,030	8,3 (2)	27,3 (12)	0,049
vertebrales (%)	2,9 (1)	16,2 (6)	N.S.	4,2 (1)	11,4 (5)	N.S.
no vertebrales (%)	17,1 (6)	18,9 (7)	N.S.	8,3 (2)	20,5 (9)	N.S.
FRAX OP*	$3,4 \pm 2,5$	$6,7 \pm 5,3$	$<0,001$	$3,2 \pm 2$	$5,8 \pm 5,1$	0,017
FRAX HIP**	$0,7 \pm 1,2$	$2,5 \pm 3,1$	$<0,001$	$0,7 \pm 1,4$	$2,1 \pm 3$	0,002

*Índice FRAX de fractura osteoporótica mayor con densidad mineral ósea, **Índice FRAX fractura cadera con densidad mineral ósea. NS: no significativo.

TABLA 24. Factores de riesgo de osteoporosis según presencia de fracturas totales.

FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS TOTALES			
	NO	SÍ	VALOR P
EDAD (a)	57,1 ± 10,6	63,2 ± 13,9	N.S.
IMC (kg/m ²)	25,6 ± 4,6	24,7 ± 3,9	N.S.
Duración CBP (a)	8,3 ± 6,2	11 ± 3,5	0,02
MENOPAUSIA (%)	76,6 (36)	76,9 (10)	N.S.
Edad menopausia (a)	47,2 ± 4,7	46,7 ± 5,4	N.S.
Menopausia precoz	16,7 (6)	30 (3)	N.S.
Corticoides > 3m (%)	23,5 (12)	26,7 (4)	N.S.

*Menopausia precoz < 45 años. CBP: colangitis biliar primaria; IMC: Índice de masa corporal. NS: no significativo.

TABLA 25. Variables bioquímicas según presencia de fracturas totales.

FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS TOTALES			
	NO	SÍ	VALOR P
GOT (U/L)	38,6 ± 22,7	45,8 ± 50,6	N.S.
GPT (U/L)	41,4 ± 27,3	38,8 ± 40,1	N.S.
GGT (U/L)	105,9 ± 162,5	105,9 ± 162,5	N.S.
FAL (U/L)	176,1 ± 143,6	184 ± 129,8	N.S.
BT (mg/dL)	0,6 ± 0,4	1,6 ± 3,3	N.S.
Albúmina (g/dL)	4,3 ± 0,3	4,2 ± 0,5	N.S.
Activ Protromb (%)	102,5 ± 21,1	100,8 ± 14,9	N.S.
Creatinina (mg/dL)	0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,1	N.S.
Calcio (mg/dL)	9,5 ± 0,5	9,4 ± 0,5	N.S.
Fósforo (mg/dL)	3,6 ± 0,6	3,4 ± 0,5	N.S.
Vitamina D (ng/mL)	31 ± 16,5	29,9 ± 12,5	N.S.
Cociente Ca/Crea	0,16 ± 0,08	0,16 ± 0,08	N.S.
PTH intacta (pg/mL)	55,4 ± 41,4	48,5 ± 17,7	N.S.
TSH basal (μU/mL)	2,6 ± 1,5	5,6 ± 8,3	N.S.
PCR (mg/dL)	0,3 ± 0,3	0,8 ± 1,3	0,03

BT: billirrubina total; Cociente Ca/Crea: cociente calcio/creatinina; FAL: fosfatasa alcalina; GGT: Gamma glutamil transpeptidasa; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: Transaminasa glutámico pirúvica; PCR: proteína C reactiva; PTH: paratohormona; TSH: hormona estimulante de tiroides; VSG: Velocidad de sedimentación globular. NS: no significativo.

En cuanto a las fracturas osteoporóticas totales no se vieron diferencias estadísticamente significativas en los factores de riesgo de osteoporosis ni en las variables bioquímicas de nuestra población exceptuando la mayor duración de la

CBP (8,3 + 6,2 años vs 11 + 3,5 años; $p=0,02$) y el valor de PCR mayor (0,3 + 0,3 mg/dL vs 0,8 + 1,3 mg/dL; $p=0,03$) en aquellos que sí habían presentado fracturas.

TABLA 26. Gravedad de hepatopatía según presencia de fracturas totales.

FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS TOTALES			
	NO	SÍ	VALOR P
Child-Pugh B vs A (%)	1,8 (1)	18,8 (3)	0,03
MELD >12	1,8 (1)	18,8 (3)	0,03
Elastografía (kPa)	8,4 ± 6,3	11,5 ± 10,4	N.S.
Estadio 0 (%)	63 (34)	60 (9)	N.S.
Estadio 1 ≥ 7,1 (%)	13 (7)	6,7 (1)	N.S.
Estadio 2 ≥ 8,8 (%)	9,3 (5)	0 (0)	N.S.
Estadio 3 ≥ 10,7 (%)	7,4 (4)	13,3 (2)	N.S.
Estadio 4 ≥ 16,9 (%)	7,4 (4)	20 (3)	N.S.
Estadio 0-2 vs 3-4 (%)	85,2 (46)	66,7 (10)	N.S.

MELD: model for end-stage liver disease. NS: no significativo.

Se encontraron diferencias en la presencia de fracturas osteoporóticas totales en cuanto a la gravedad de la hepatopatía que coincide tanto expresada como MELD >12 y como Child-Pugh B vs A% como se ve en la tabla anterior (1,8% vs 18,8%; $p=0,03$).

TABLA 27. Factores de riesgo de osteoporosis según localización de las fracturas.

	FRACTURAS VERTEBRALES			FRACTURAS NO VERTEBRALES		
	NO	SÍ	P	NO	SÍ	P
EDAD (a)	57,9 ± 10,9	63,4 ± 16,8	N.S.	57,6 ± 10,8	61,9 ± 14,4	N.S.
IMC (kg/m ²)	25,6 ± 4,4	23,9 ± 4,8	N.S.	25,7 ± 4,5	24 ± 3,8	N.S.
Duración CBP (a)	8,6 ± 6	11,6 ± 3,1	N.S.	8,5 ± 6,2	10,5 ± 3,5	N.S.
MENOPAUSIA (%)	77,4 (41)	71,4 (5)	N.S.	75 (36)	83 (10)	N.S.
Edad menopausia (a)	46,7 ± 4,9	50 ± 2,8	N.S.	47,3 ± 4,6	46,1 ± 5,8	N.S.
Menopausia precoz (%)	22 (9)	0 (0)	N.S.	18,9 (7)	22,2 (2)	N.S.
Corticoides > 3 m (%)	22 (13)	42,9 (3)	N.S.	24,5 (13)	23 (3)	N.S.

*Menopausia precoz <45 años. CBP: colangitis biliar primaria; IMC: Índice de masa corporal. NS: no significativo.

TABLA 28. Variables bioquímicas según localización de las fracturas.

	FRACTURAS VERTEBRALES			FRACTURAS NO VERTEBRALES		
	NO	SÍ	P	NO	SÍ	P
GOT (U/L)	37,4 ± 21,8	66,9 ± 72,4	N.S.	38,2 ± 22,4	48,8 ± 53,7	N.S.
GPT (U/L)	40,1 ± 27,2	47,8 ± 54	N.S.	40,6 ± 27,1	41,6 ± 42,3	N.S.
GGT (U/L)	99,37 ± 152,9	109 ± 174,6	N.S.	103,7 ± 160,1	86,3 ± 128,5	N.S.
FAL (U/L)	172,7 ± 137,6	225,6 ± 162,3	N.S.	173,3 ± 141,8	196,7 ± 134,3	N.S.
BT (mg/dL)	0,6 ± 0,3	3 ± 4,9	N.S.	0,6 ± 0,3	1,8 ± 3,5	N.S.
Albúmina (g/dL)	4,4 ± 0,3	3,9 ± 0,6	N.S.	4,3 ± 0,3	4,2 ± 0,5	N.S.
Activ Protromb (%)	102,8 ± 20,1	96,4 ± 18,6	N.S.	102,7 ± 20,7	99,8 ± 15,9	N.S.
Creatinina (mg/dL)	0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,1	N.S.	0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,1	N.S.
Calcio (mg/dL)	9,6 ± 0,5	9,1 ± 0,6	0,020	9,5 ± 0,5	9,4 ± 0,6	N.S.
Fósforo (mg/dL)	3,6 ± 0,6	3,3 ± 0,4	N.S.	3,6 ± 0,6	3,4 ± 0,5	N.S.
Vitamina D (ng/mL)	31,5 ± 15,8	23,5 ± 13,1	N.S.	30,6 ± 16,4	31,1 ± 12,7	N.S.
Cociente Ca/Crea	0,16 ± 0,08	0,16 ± 0,09	N.S.	0,16 ± 0,08	0,16 ± 0,08	N.S.
PTH intacta (pg/mL)	54,6 ± 39,2	48,1 ± 20,2	N.S.	56 ± 40,7	44,4 ± 15,7	N.S.
TSH basal (μU/mL)	2,7 ± 1,5	9 ± 12,1	N.S.	2,7 ± 1,6	35,8 ± 8,8	N.S.
PCR (mg/dL)	0,3 ± 0,3	1,1 ± 1,8	N.S.	0,3 ± 0,3	0,9 ± 1,4	0,020

Activ Protromb: actividad de protrombina; BT: billirrubina total; Cociente Ca/Crea: cociente calcio/creatinina; FAL: fosfatasa alcalina; GGT: Gamma glutamil transpeptidasa; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: Transaminasa glutámico pirúvico; PCR: proteína C reactiva; PTH: paratohormona; TSH: hormona estimulante de tiroides; VSG: Velocidad de sedimentación globular. NS: no significativo.

No se encontraron diferencias significativas en los factores de riesgo de osteoporosis, ni en las variables bioquímicas exceptuando en cifras mayores de PCR en las fracturas no vertebrales ($0,3 \pm 0,3$ mg/dL vs $0,9 \pm 1,4$ mg/dL; $p=0,02$) y menores de calcio en las fracturas vertebrales ($9,6 \pm 0,5$ mg/dL vs $9,1 \pm 0,6$ mg/dL; $p=0,02$), según se puede apreciar en la tabla 28.

TABLA 29. Gravedad de hepatopatía según localización de las fracturas.

	FRACTURAS VERTEBRALES			FRACTURAS NO VERTEBRALES		
	NO	SÍ	VALOR P	NO	SÍ	VALOR P
Child-Pugh B vs A (%)	1,5	42,9	0,002	1,7	21,4	0,020
MELD >12	1,5	42,9	0,002	1,7	21,4	0,020
Elastografía (kPa)	8,3 ± 6,1	15,5 ± 14,1	N.S.	8,3 ± 6,2	12,3 ± 11	N.S.
Estadio 0 (%)	62,9	57,1	N.S.	64,3	53,8	N.S.
Estadio 1 >= 7,1 (%)	12,9	0	N.S.	12,5	7,7	N.S.
Estadio 2 >= 8,8 (%)	8	0	N.S.	8,9	0	N.S.
Estadio 3 >= 10,7 (%)	9,7	0	N.S.	7,1	15,4	N.S.
Estadio 4 >= 16,9 (%)	6,5	42,9	0,02	7,1	23,1	N.S.
Estadio 0-2 vs 3-4 (%)	83,9	57,1	N.S.	85,7	61,5	N.S.

MELD: model for end-stage liver disease. NS: no significativo.

El estadio de Child-Pugh más elevado se asoció no solo a las fracturas totales, a las vertebrales y no vertebrales, sino además con la presencia de fracturas múltiples (50% vs 2,9%; $p=0,010$) al igual que el MELD > 12 se asoció también con la presencia de fracturas múltiples (50% vs 1,1%; $p<0,001$).

BIOMARCADORES ÓSEOS FOSFO-REGULADORES EN UN SUBGRUPO DE MUJERES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA RESPECTO AL GRUPO CONTROL

TABLA 30. Características clínicas y factores de riesgo de osteoporosis.

DATOS DEMOGRÁFICOS:	CASOS CBP	CONTROLES	VALOR P
EDAD (a)	60,8 (55,8-65,8)	61 (56,6-65,3)	N.S.
T-score de cuello femoral	-1,6 [(-2)-(-1,1)]	-1,6 [(-2)-(-1,1)]	N.S.
T-score lumbar	-2,4 (1)	-3 (1)	N.S.
FACTORES DE RIESGO DE OP			
-Hábito tabáquico fumador activo/exfumador (%)	15,8 (0-34) 31,6 (9-55)	31,6 (9-55) 15,8 (0-34)	N.S.
-Consumo alcohol (%)*	5,6 (0-17)	63,2 (39-87)	<0,001
MENOPAUSIA (%)	89,5 (74-100)	89,5 (74-100)	N.S.
-Menopausia precoz (< 45 a) (%)	18,8 (0-40)	0,00	N.S.
Edad menopausia (años)	47(43,4-49,7)	50,7(49,3-52,2)	0,016
-Consumo corticoides > 3 meses	5,3 (0-16)	10,5 (0-26)	N.S.
-Antec. Fractura osteoporótica (%)	21,1 (1-41)	15,8 (0-34)	N.S.
-Padre-madre fractura cadera (%)	5,6 (0-17)	31,6 (9-55)	0,040
-Bajo IMC (< 19 kg/m ²) (%)	5,3 (0,16)	0,00	N.S.
IMC	27,2 (24,6-29,9)	27,6 (24,9-30,4)	N.S.
Índice FRAX OP con DMO (%)**	5,4 (3,4-7,5)	5 (3,2- 6,9)	N.S.
Índice FRAX HIP con DMO (%)***	1,7 (0,5-2,9)	1,3 (0,6-2)	N.S.

a: años; Antec: antecedente. *En todos los casos el consumo era < 24g/día, **Índice FRAX de fractura osteoporótica mayor con densidad mineral ósea, *** Índice FRAX de fractura cadera con densidad mineral ósea. Solo 1 paciente con CBP < 40 años. IMC: Índice de masa corporal. NS: no significativo.

En las características clínicas y factores de riesgo de osteoporosis en este subgrupo de 19 mujeres con CBP contra 19 controles apareados por edad, sexo y valor de DMO, se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos siendo más frecuentes en los controles la existencia de antecedente de fractura de cadera en padre o madre (31,6% (9-55) vs 5,5% (0-17); $p=0,04$), mayor la edad de la menopausia (50,7 años (49,3-52,2) vs 47 años (43,4-49,7); $p=0,016$) y mayor el

consumo de alcohol (5,6% (0-17) vs 63,2% (39-87); $p < 0,001$), aunque en todos los casos el consumo era leve, menor de 24 g de alcohol/día.

TABLA 31. Variables bioquímicas.

AFECTACIÓN HEPÁTICA			
	CASOS CBP	CONTROLES	VALOR P
GOT (U/L)	33,5 (23,9-432)	18,4 (16,3-20,5)	0,001
GPT (U/L)	33,5 (23,9-432)	27,2 (4,1-50,4)	0,010
GGT (U/L)	59,6 (32,1-87)	16,5 (13,6-19,3)	0,004
FAL (U/L)	130,7 (85,4-176,1)	66,2 (61,2-71,2)	0,001
BT (mg/dL)	0,5 (0,4-0,6)	0,6 (0,4-0,7)	N.S.
Albúmina (g/dL)	4,3 (4-4,5)	4,6 (4,5-4,7)	0,016
Activ Protromb (%)	0,9 (0,9-1)	1,1 (0,9-1,2)	N.S.
Creatinina (mg/dL)	0,8 (0,7-0,8)	0,8 (0,7-0,8)	N.S.
Child-Pugh B vs A (%)	10,5 (9,5-12,6)		
MELD	6,8 \pm 1,7		
Elastografía (kPa)	8,2 \pm 7,4		
METABOLISMO ÓSEO			
Calcio (mg/dL)	9,5 (9,2-9,8)	9,9 (9,6-10,2)	N.S.
Fósforo (mg/dL)	3,6 (3,3-4)	3,2 (2,9-3,4)	0,014
Vitamina D (ng/mL)	28,5 (22,2-34,9)	32,7 (24,6-40,8)	N.S.
Calciuria (mg/24h)	177,9 (139,4-216,5)	1772,9 (137,2-208,7)	N.S.
Fosfaturia (mg/24h)	677,9 (572,5-783,3)	751 (613,4-888,6)	N.S.
Cociente Ca/Crea	0,19 (0,19-0,22)	0,19 (0,16-0,22)	N.S.
PTH (pg/mL)	44,7 (36,3-52,7)	59,5 (41,2-77,7)	N.S.
TSH (microU/mL)	3,1 (2,2-4)	2,3 (1,5-3,1)	N.S.
PCR (mg/dL)	0,3 (0,2-0,4)	0,2 (0,07-0,2)	N.S.
VSG (mm/h)	38,9 (27,2-50,6)	15,4 (11,7-19,1)	0,001
Betacrosslap (pg/mL)	412,8 (324,8-500,8)	375 (296-454)	N.S.
Osteocalcina (ng/mL)	19,2 (15,8-22,6)	24,2 (19,6-29)	0,032
IGF1 (mg/L)	139,8 (106,1-173,6)	161,1 (135,7-186,6)	N.S.
IL-6 (pg/mL)	2,1 (1,7-2,6)	2,7 (2,2-3,1)	0,044
IL-10 (pg/mL)	14,9 (10,1-20)	11 (9,3-12,6)	N.S.
TNF α (pg/mL)	29,2 (26,1-32,4)	22,3 (19,8-24,9)	0,001
TNSFS6 (pg/mL)	62,9 (18,8-107)	46,3 (39,9-52,7)	N.S.
Klotho-alpha soluble (pg/mL)	1352,5 (841,4-1863,6)	925,7 (518,3-1333,1)	N.S.
Klotho (pg/mL)	31,5 (29-33,9)	29 (28,2-29,8)	0,006
Sclerostina (pg/mL)	3456,2 (1909,1)	3420,4 (1889,6)	N.S.
FGF-23 (pg/mL)	5,91 (5,86-5,96)	6,01 (5,98-6,05)	0,001

Activ Protromb: actividad de protrombina; BT: billirrubina total; Cociente Ca/Crea: cociente calcio/creatinina; FAL: fosfatasa alcalina; FGF -23: Factor de crecimiento fibroblástico 23; GGT: Gamma glutamil transpeptidasa; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: Transaminasa glutámico pirúvico; IGF1: Factor de crecimiento insulínico tipo 1; IL: interleucina; MELD: model for end-stage liver diseases; PCR: proteína C reactiva; PTH: paratohormona; TNF α : factor de necrosis tumoral α ; TNSFS6: Fas ligando; TSH: hormona estimulante de tiroides; VSG: Velocidad de sedimentación globular. NS: no significativo.

En la comparación de los niveles séricos de metabolismo óseo en este subgrupo de 19 mujeres con CBP frente a 19 controles apareados por edad, sexo y valor de DMO se observó que los pacientes con CBP presentaron valores superiores de $\text{TNF}\alpha$ (29,2 vs 22,3 pg/mL; $p=0,001$), VSG (38,9 vs 15,4 mm/h; $p=0,001$), fosfatemia (3,6 vs 3,2 mg/dL; $p=0,014$) y klotho (31,5 vs 29 pg/m; $p=0,006$) y menores de FGF-23 (5,91 vs 6,01 pg/mL; $p=0,001$), IL-6 (2,1 vs 2,7 pg/mL; $p=0,044$) y osteocalcina (19,2 vs 24,2 ng/mL; $p=0,032$). Por supuesto, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los mayores niveles de transaminasas hepáticas en los casos de CBP y menores de albúmina como datos de afectación hepática.

V. DISCUSIÓN

PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

En este estudio confirmamos el papel destacado de la patología ósea en los pacientes con CBP ya que la prevalencia de la EMO en nuestra serie, valorada como baja densidad ósea y fracturas coincide con los resultados obtenidos en otros estudios/series de pacientes con CBP. Así obtenemos que a nivel de cuello femoral tanto la OP como la osteopenia en los pacientes con CBP fueron significativamente mayores que las descritas en la población española general y se muestra acorde con algunas publicaciones previas sobre CBP ^(120,177). En el caso de la columna lumbar ocurrió igual con la OP y, dados los resultados obtenidos, probablemente así sería también con la osteopenia si nuestra muestra fuese más amplia.

Por otro lado podemos apoyar el valor propuesto de T-score < -1,5 como útil a la hora de clasificar a estos pacientes con CBP de cara a una intervención terapéutica de la patología ósea concomitante. Siguiendo la hipótesis propuesta por investigadores previos ⁽¹¹⁰⁾, utilizamos el valor de T-score < -1,5 comprobándose que efectivamente se asociaba a la presencia de fracturas globales en estos pacientes con CBP y además de factores de riesgo ya conocidos de baja masa ósea como el bajo IMC. En nuestra serie, no encontramos asociación con las fracturas vertebrales como Guañabens ⁽¹¹⁰⁾ detectó en sus estudios, pero esto podría justificarse por nuestro pequeño tamaño muestral ya que el valor de p estaba muy próximo a la significación estadística y podría llegar a ser significativo en un estudio mayor.

Además, a favor de utilizar el valor T-score < -1,5 y, por lo tanto, no esperar a la existencia de OP en los pacientes con CBP para iniciar tratamiento contra lo OP, detectamos que si seguimos la recomendación de la EASL de tratar con bisfosfonatos a partir de un T-score de < -1,5 ⁽¹⁵⁷⁾, 30 de nuestros pacientes estarían en tratamiento. Destaca que de ellos hay 6 pacientes sin OP según DMO pero que ya padecieron fracturas osteoporóticas, pacientes que aún no tenían un T-score < -

2,5 pero ya tenían un valor de $<-1,5$ y que por lo tanto ya podían haber estado en tratamiento para la OP y tal vez pudiese haberse evitado dicha fractura.

Podemos destacar también que todos los pacientes Child-Pugh B tenían un T-score en cuello femoral de $<-1,5$ y de estos el 75% presentaban también T-score lumbar $<-1,5$ pareciendo indicarnos, una vez más que efectivamente el valor T-score $<-1,5$ es un valor útil en la clasificación de riesgo de los pacientes con CBP y orientándonos a que la progresión de la hepatopatía conlleva un incremento de la EMO de estos pacientes. Desafortunadamente, como ya hemos comentado, no teníamos datos en los estadios de hepatopatía más avanzados que nos permitan confirmar estos hallazgos.

Las fracturas tanto osteoporóticas totales como las vertebrales, las no vertebrales y múltiples se asociaron de forma estadísticamente significativa con estadios más avanzados de hepatopatía MELD >12 y Child-Pugh B vs A y también la osteoporosis en cuello femoral con MELD >12 (3,2 vs 22,2; $p = 0,020$) y valor de elastografía (6,1 vs 12,4; $p=0,014$) estando los pacientes sin osteoporosis más representados en estadios más bajos de elastografía 0-2 (85,4% vs 42,9%; $p=0,020$) lo cual, una vez más, apoya la importancia de la patología ósea en hepatopatías crónicas como la CBP ⁽¹⁵⁶⁾.

FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

La descripción de nuestra muestra con respecto a los factores de riesgo en la osteoporosis de la CBP coincide con los datos demográficos de estudios previos con una edad media de 58,4 años (55,7-61,2) y con una media de tiempo de diagnóstico de 8,9 años (7,5-10,2) que completa el rango epidemiológico de la CBP marcado entre los 45 y 65 años. Existe una predominancia de 9:1 para mujeres algo menor respecto al 10:1 descrito en la literatura y destaca la edad media de menopausia a los 47,1 años (45,6-48,6), 4 años menor que los 51 años de la media española.

Queremos llamar la atención en que no hemos valorado la actividad física ni el riesgo de caída de estas pacientes, factores importantes en el desarrollo de la OP y

de sus consecuencias. Se sabe que el aumento sistemático de la OP en el mundo se asocia no sólo a la mayor esperanza de vida humana sino también al estilo de vida sedentario ⁽¹⁰⁹⁾ y que en los pacientes con CBP está aumentado el riesgo de caídas ⁽¹¹⁸⁾, por lo que podrían ser factores a tener en cuenta en futuros estudios.

La edad de la menopausia era algo menor en las pacientes con CBP (47 vs 50,7; $p=0,016$) aunque no había diferencias significativas en cuanto a la menopausia precoz. Podemos considerar si esto un sesgo o, más bien, pensar en estas pacientes como realmente representativas de su cohorte puesto que pueden sufrir una menopausia más temprana asociado a su hepatopatía, ya que sabemos que en estadios de hepatopatía avanzada síntomas endocrinos como alteraciones del ciclo menstrual (reglas escasas e irregulares y, en ocasiones, amenorrea), esterilidad, cambios atróficos característicos por ausencia de la función ovárica y falta de actividad estrogénica, se explican por la deficiencia en la producción hormonal y/o la falta de inactivación de las hormonas por las células hepáticas lesionadas. El exceso de hormonas estrogénicas no conjugadas en el hígado permite su acumulación en la sangre y esto inhibe la hormona foliculoestimulante de la hipófisis, lo que ocasiona la sintomatología en la mujer.

El grupo control consumía más alcohol que las pacientes con CBP, cosa lógica ya que a estas pacientes se les concientiza en evitar todo otro factor que puedan hacer progresar su hepatopatía. En todo caso en este estudio no se incluyó a ningún paciente cuyo consumo considerado de riesgo por la OMS que indica una ingestión media habitual $> 20\text{-}24$ g/día en la mujer (> 170 g/semana) y > 40 g/día en el hombre (> 280 g/semana).

No fue sencillo encontrar controles con los que aparear a paciente jóvenes con CBP con otras de igual edad con estadios tan avanzados de osteopenia/osteoporosis de forma que llama la atención que pareciese que estos controles a su vez tenían otros factores de riesgo de osteoporosis contribuyendo, como por ejemplo podría ser, el aumento de antecedente de fracturas osteoporóticas en los progenitores de los casos respecto a los controles (5,6 vs 31,6; $p=0,04$).

También presentaban una ligera diferencia pero estadísticamente significativa en cuanto a los niveles séricos de albúmina, indicador indirecto de la progresión de la hepatopatía como queda constancia en escalas pronóstico como la de Child-Pugh

pero a su vez indicador de desnutrición. Como ya sabemos, la desnutrición es un factor de riesgo de OP y, por lo tanto, recalándonos que estos pacientes por su condición de cirróticos ya tienen factores de riesgo añadidos para la osteodistrofia.

MARCADORES DEL METABOLISMO ÓSEO

Nuestro estudio orienta a que la patogénesis de la osteoporosis en la CBP parece incluir tanto la gravedad de la resorción como el enlentecimiento del remodelado y la formación ósea.

Por un lado detectamos niveles menores de osteocalcina y FGF-23, y mayores de fosfatemia y klotho, a favor de un problema en el remodelado óseo y por otro lado también vislumbramos un aumento de los marcadores de inflamación y fibrosis, como TNF α , VSG e IL-10, lo que conllevaría una alteración en la resorción ósea.

La osteocalcina es un marcador del metabolismo óseo, que traduce un incremento de la formación y remodelación ósea, que está disminuida en los pacientes de CBP estudiados en este trabajo y que se muestra acorde con resultados de estudios previos ⁽¹²⁶⁾ apoyando que la OP de la CBP está dañada la formación en el proceso de remodelado óseo.

Previamente nunca se habían determinado en pacientes con CBP los valores de las proteínas klotho y FGF-23 por lo desconocíamos si pudiese haber alguna alteración en sus niveles. En este estudio teníamos especial interés en detectar si existía alguna implicación de las mismas en la enfermedad metabólica ósea de la CBP de cara a poder iniciar o eliminar la posibilidad de una nueva línea de investigación en este campo que nos permita profundizar en los conocimientos patogénicos y llegar a nuevos objetivos terapéuticos.

Observamos una diferencia estadísticamente significativa en los valores de klotho y FGF-23 que nos permite plantearnos el continuar estudios al respecto en un terreno completamente virgen en la actualidad. Observamos valores menores de FGF-23 y mayores de klotho que en pacientes sin CBP de igual edad y grado de EMO. Si bien es cierto que la escasa diferencia entre casos y controles que detectamos podrían no llegar a ser clínicamente muy relevante pero otros de nuestros datos nos orientan a considerar algún tipo de anomalía en este

mecanismo, lo que parece confirmarnos que existan alteraciones en klotho y FGF-23 que puedan desempeñar un papel en la EMO de la CBP.

Es decir, tal y como se describe la regulación del metabolismo fosfo-cálcico conocido por el momento, constatamos en nuestro estudio elevación de los niveles del P respecto al grupo control que debería ser el responsable de incrementar la expresión RNAm-Klotho en el túbulo distal renal, provocando una activación del FGF-23, incrementando la fosfaturia y regulando a la baja la síntesis de 1,25-dihidroxitamina D, intentando mantener la fosfatemia dentro de la normalidad a través del FGF-23 que no solo disminuye el P plasmático por supresión de su reabsorción renal sino también disminuyendo su absorción intestinal al bajar los niveles de 1,25(OH)₂D₃ ⁽¹⁷⁸⁾. Pero en contra de lo esperable, a mayores fosfatemias en los pacientes con CBP que en los controles no va a la par con mayores niveles de FGF-23 y de fosfaturia como sería lógico imaginar, pero sí mayores niveles de Klotho que aumentan la afinidad del FGF-23 a sus receptores.

Así que, para continuar con el desarrollo de esta investigación consideramos que primero debemos estudiar más a fondo el papel de la FGF-23 y klotho en la osteoporosis general para luego poder determinar la importancia de los mismos en la OP de la CBP.

Además, los marcadores de inflamación TNF α y VSG se encontraron más elevados en las pacientes con CBP estudiadas que en los controles. Estos resultados van en concordancia con la base de la enfermedad de estas pacientes que se sabe consiste en una patología crónica inflamatoria y, como sabemos, esto conllevaría una mayor resorción ósea. No obstante, en contra de lo esperado, los niveles de la IL-6 fueron menores que en los controles. Siendo esta una glucoproteína cuya liberación se incrementa en respuesta a TNF α y vinculada a la pérdida ósea acelerada visto tanto en osteoporosis idiopática como en la posmenopáusica, en el caso de la CBP no parece ser responsable de la EMO observada en estas pacientes.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

Los bisfosfonatos actualmente son la mejor opción para el tratamiento de la osteoporosis, pero en casos de inflamación como la CBP, entender el papel que desempeñan leucocitos y citoquinas es muy importante en el desarrollo de nuevos medicamentos que podrían ser más potentes en este tratamiento de pérdida ósea.

Hoy en día, existen tres posibles puntos de inicio del tratamiento diferente al calcio y vitamina D para la EMO en la CBP.

En primer lugar, a través del cálculo de riesgo absoluto de fractura a 10 años con la herramienta FRAX ⁽¹⁶⁷⁾. Los pacientes mayoritariamente están siendo calificados para el tratamiento de la osteoporosis primaria de acuerdo a estos valores.

En segundo lugar, existen recomendaciones específicas para estos pacientes con CBP en la Guía de Práctica Clínica de la EASL para el Manejo de las enfermedades hepáticas colestásicas en profilaxis y tratamiento de la pérdida de masa ósea y osteoporosis ⁽¹⁵⁷⁾ en la que se indica que está indicada la administración de alendronato u otros bisfosfonatos cuando existe una $T < -2,5$ o después de sufrir una fractura patológica.

Y en tercer lugar, la Guía de Práctica Clínica de la EASL también comenta que puede ser apropiado el tratamiento con valores de $T < -1,5$ ⁽¹¹¹⁾.

Basándonos en estas tres diferentes pautas de inicio de tratamiento para la EMO en este estudio vemos que varía de forma estadísticamente significativa el número de pacientes a tratar según la recomendación que sigamos. Con la primera indicación sólo un paciente recibiría tratamiento farmacológico con bisfosfonatos mientras que serían 30 los pacientes a tratar de acuerdo a la segunda recomendación y hasta 50 pacientes en el último supuesto. Como puede apreciarse, esta es una disparidad muy llamativa.

Por otro lado comentar acerca de la utilización del índice FRAX. En primer lugar una dificultad, de índole local, es que no existe una cifra de corte para la intervención terapéutica reconocida para España; hay estudios en los que se

utilizan los valores del 3% como riesgo absoluto de fractura de cadera y del 10-12% para fracturas mayores osteoporóticas ⁽¹⁷⁹⁾ por ser el valor inferior de corte comunicado por autores españoles ⁽¹⁸⁰⁻¹⁸¹⁾.

Además, el índice FRAX considera para su cálculo 12 elementos entre los que destaca principalmente datos de antropometría y resultado de la densitometría ósea pero además otros conceptos entre los cuales sólo hay un único apartado de los que se considera en el cual se incluye indirectamente la CBP. Consiste en la pregunta sobre osteoporosis secundaria en el que se da la misma puntuación si tienes uno o varios de los factores incluidos: diabetes tipo I (insulino-dependiente), osteogénesis imperfecta del adulto, hipertiroidismo no tratado durante largo tiempo, hipogonadismo o menopausia prematura (<45 años), malnutrición o malabsorción crónicas o hepatopatía crónica. Cuando en las pacientes con CBP parece que tienen tendencia a sufrir una menopausia más precoz y puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes como las tiroideas o a DM tipo I, sin que el padecer más de una de ellas aumente el cálculo de riesgo.

Hemos de mencionar además que tres de nuestros pacientes eran menores de 40 años, lo que supone un 4,2% (0-9) del total de los casos de CBP de esta muestra (sólo un caso incluido en la comparación de casos y controles) en los que el índice FRAX se calculó como 40 años ya que no existen valores menores a esta edad. Esta herramienta no está diseñada para pacientes más jóvenes cuando los casos de CBP ya presentan riesgo de osteoporosis aunque no hayan llegado a dicha edad y por lo tanto precisamos de herramientas objetivas para valorar iniciar tratamiento. Es cierto que al menos este caso supondría aumentar el riesgo de fractura a 10 años al considerar a los pacientes mayores de los que realmente son y esto no supondría un problema debido a que, como ya hemos comentado, parece que en nuestro caso la herramienta FRAX infradiagnostica la existencia de enfermedad ósea en los pacientes con CBP.

Por todo esto, planteamos que en la práctica habría que realizar mayores esfuerzos en difundir y concienciar sobre la profilaxis y tratamiento de la pérdida de masa ósea y osteoporosis de acuerdo a los conceptos la Guía de Práctica Clínica de la EASL para el Manejo de las Enfermedades Hepáticas Colestásicas o validar/modificar los rangos de tratamiento de la Herramienta FRAX para estos

pacientes, de modo que favorezcamos el tratamiento precoz de los mismos y podamos evitar sus consecuencias, ya que parece que los límites actuales del índice FRAX para la implementación de intervención terapéutica (establecida para la población general) son muy altos para este grupo de pacientes. Dado el mayor riesgo de osteoporosis en CBP que el riesgo de osteoporosis primaria y secundaria no acompañada por CBP, parece razonable ejecutar una evaluación individual de los pacientes basados en la duración y gravedad de la enfermedad, tratamiento previo con esteroides, gravedad de la colestasis y calificación para el trasplante hepático.

Por todo ello consideramos necesario promover un protocolo de seguimiento ordenado que permita un estudio completo de la EMO en la CBP basada en los tratamientos utilizados (indicando tiempo y cumplimiento terapéutico de los mismos) y el estadio hepático. Pero teniendo en cuenta que precisamos de continuar desarrollando un consenso para establecer los criterios de diferenciación de los estadios de los pacientes con CBP de forma correcta a través de la combinación de técnicas no invasivas. Actualmente el gold estándar de la clasificación de la CBP continúa siendo el estadio histológico cuando ya la biopsia hepática no es necesaria para el diagnóstico de esta patología y, por lo tanto, no llega a realizarse en la gran mayoría de los pacientes. Podemos ejemplificar este comentario destacando que en nuestro estudio sólo 44 pacientes tenían confirmación diagnóstica con biopsia y ninguna de ella era reciente por lo que no eran para nada representativas del estadio actual de la CBP en estos pacientes.

En cuanto a nuevas posibilidades terapéuticas de acuerdo a las biomarcadores del remodelado óseo que hemos estudiado podemos comentar:

1. Con la elevación detectada en $\text{TNF}\alpha$, proteína implicada en la resorción ósea inducida por tumor y en la osteopenia no tumoral ⁽¹⁵⁰⁾, los fármacos anti-TNF, que actualmente se utilizan en la terapia de varios trastornos inmunológicos, también son útiles en la prevención y/o reversión de la pérdida ósea sistémica asociada a la enfermedad, ya que se dirigen tanto al hueso como al proceso inflamatorio ⁽¹⁸²⁾ y por ello podrían representar una opción terapéutica en estos pacientes actuando al mismo tiempo sobre la patología ósea y la hepática.

2. Por el contrario, medicamentos como el tocilizumab, antagonista del receptor de IL-6, no parecen tener utilidad en la CBP de acuerdo a nuestro estudio. Hemos obtenido valores menores que en los controles de esta interleucina 6 promotora de la diferenciación y activación de osteoclastos ⁽⁹⁰⁾ que está vinculada a la pérdida ósea acelerada en la osteoporosis idiopática y posmenopáusica, pero parece que no a la EMO en la CBP.

Por último, sobre las opciones terapéuticas de la EMO en la CBP en este estudio, recalcar que los niveles normales obtenidos de datos de metabolismo óseo como calciuria, vitamina D, etc no son valorables puesto que son paciente que ya están en seguimiento y tratamiento sustitutivo con vitamina D \pm bisfosfonatos.

FORTALEZAS DEL ESTUDIO

En primer lugar, queremos señalar que éste es el primer estudio hasta donde conocemos, que intenta aclarar una posible relación entre la patología ósea propia de la CBP y la homeostasis del fósforo, a través de la vía del klotho/FGF23.

Destacar que no fue sencillo encontrar controles sanos con los que aparear a pacientes jóvenes con CBP con otras de igual edad que estuviesen en estadios tan avanzados de osteopenia/osteoporosis. En el estudio subsecuente identificamos que existían diferencias estadísticamente significativas en la presencia de factores de riesgo de ambos grupos siendo por ejemplo más frecuente en los controles la existencia de antecedente familiar de fractura de cadera en padre o madre (31,6% vs 5,5%; $p=0,04$) o mayor la edad de la menopausia (50,7años vs 47años; $p=0,016$). Por lo que da la impresión de que es necesario presentar otros factores de riesgo añadidos para llegar a tener el mismo grado de enfermedad metabólica ósea que las pacientes con hepatopatía por CBP.

En la parte del estudio de casos y controles sólo se incluyeron mujeres debido a que la CBP es una patología poco prevalente y padecida mayoritariamente por mujeres, como ya se mencionó previamente con una relación 10:1, lo que en una muestra de 19 individuos 1 ó 2 representantes masculinos más que aportar información lo que hacía era hacer la muestra más heterogénea, con más ruido de fondo, y menos válida y consistente a la hora de interpretar nuestros resultados.

DEBILIDADES DEL ESTUDIO

La mayoría de los pacientes de la muestra se encontraban en una fase inicial de su hepatopatía representado por un estadio F0-F1 por elastografía [62,3% (51-74)] y Child-Pugh A [94,4% (89-100)]. Esta gran dificultad en la validación de este estudio sobre la EMO en la CBP es intrínseca a la patología que estudiamos y a la efectividad de nuestras intervenciones terapéuticas sobre la misma, que nos impiden valorar su curso natural, dificultándonos la posibilidad de establecer la relación entre esta enfermedad biliar autoinmune y su repercusión ósea.

En primer lugar, por la lenta evolución de la CBP, ya que esta enfermedad tiene un curso natural muy prolongado a los que hay que añadirle la modificación de su historia natural gracias al tratamiento con AUDC, de forma que la esperanza de vida en la actualidad alcanza valores similares a los de la población control. Todo esto dificulta su estudio si no se realiza un seguimiento más prolongado.

En segundo lugar, nuestros pacientes ya estaban en seguimiento y el 97,2% en tratamiento con AUDC lo cual disminuiría la prevalencia de OP ya que protege a los osteoblastos de la apoptosis inducida por la bilirrubina y el ácido litocólico, neutralizando la formación ósea disminuida en pacientes con colestasis (183).

En tercer lugar, hay que destacar el esfuerzo que se ha realizado por la OMS, los sistemas sanitarios y las diferentes asociaciones específicas para que se prevenga la OP y se diagnostiquen de forma precoz tanto la CBP como la OP. A nuestro parecer, estas medidas no serían más efectivas ya que, como reflejan nuestros resultados, no tenemos representación de los estadios más evolucionados de esta hepatopatía lo que para nosotros representa un importante sesgo que nos impide detectar si la CBP evolucionada supondría un empeoramiento en paralelo.

VI. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- La prevalencia de enfermedad metabólica ósea (osteopenia, osteoporosis y/o fracturas) en pacientes con colangitis biliar primaria es mayor que en la población general, en concordancia a estudios previos de CBP.
- La patogenia de la EMO en la CBP es debida en gran medida a la propia gravedad de la afectación hepática, existiendo asociación estadísticamente significativa entre los estadios más avanzados de la hepatopatía (MELD y Child-Pugh) y la aparición de osteoporosis en cuello femoral y fracturas (globales, vertebrales, no vertebrales y múltiples).
- Confirmamos la asociación del valor de T-score $< -1,5$ con la presencia de fracturas en los pacientes con CBP y creemos que éste puede ser un valor útil en la estratificación del riesgo de los pacientes con CBP.
- Se observan alteraciones de los biomarcadores óseos fosfororreguladores Klotho y FGF-23 en los pacientes con CBP comparado con la población control, lo que sugiere que una alteración del metabolismo del fósforo podría contribuir al desarrollo de EMO en los pacientes con CBP.
- Los pacientes en estadio precoz de CBP presentaron valores superiores de $\text{TNF}\alpha$, VSG, fosfatemia y klotho y menores de osteocalcina, FGF23 e IL-6, sugiriendo un daño en la formación del proceso de remodelado óseo y un papel inflamatorio como causas de EMO, sin poder determinar si existe una asociación en los estadios más evolucionados por falta de casos con estadios avanzados de la enfermedad en nuestra serie.

VII. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Beuers U, Gershwin E, Gish R, et al. Changing Nomenclature for PBC: From "Cirrhosis" to "cholangitis". *Gastroenterology*. 2015;149(6):1627-1629.
2. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrosis. *Lancet*. 2015;386(10003):1565-1575.
3. Purohit T, Cappell MS. Primary biliary cirrosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy. *World J Hepatol*. 2015;7(7):926-941.
4. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing colangitis and primary biliary cirrosis: a sistematic review. *J Hepatol*. 2012;56(5):1181-1188.
5. Romero-Gómez M, Planas R, Buti M. Colestasis I: cirrosis biliar primaria. *Monografías hepatología, Enfermedades hepáticas de base autoinmune* núm. 2: Imaidea Interactiva, S.L. 2015;2:25-42.
6. Hohenester S, Oude-Elferink RP, Beuers U. Primary biliary cirrosis. *Semin Immunopathol*; 2009;31(3):283-307.
7. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, et al. Changing nomenclature for PBC: From "cirrhosis" to "cholangitis". *Journal of Hepatology*. 2015;63(5):1285-1287.
8. Sanz Cameno P, Medina J, García Buey L et al. Enhanced intrahepatic inducible nitric oxide syntethase expression and nitrotyroxine accumulation in primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2002;37(6):723-729.
9. Medina J, Sanz-Cameno P, García Buey L, Martín-Vilches S, López-Cabrera M, Moreno-Otero R. Evidence of angiogenesis in primary biliary cirrhosis: an immunohistochemical descriptive study. *J Hepatol*. 2005;42(1):124-131.
10. Selmi C, Mayo MJ, Bach N, et al. Primary bilairy cirrosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics and environment. *Gastroenterol*. 2004;12 (2):485-492.
11. Corpechot C, Chretien Y, Chazouilleres O, et al. Demographic, lifestyle, medical and familial factors assiciated with primary biliary cirrosis. *J Hepatol*. 2010;53(1):162-169.
12. Poupon R, Ping C, Chrétien Y, et al. Genetic factors of susceptibility and of severity in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2008;49(6):1038-1045.
13. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50(1):291-307.
14. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology*. 2005;42(5):1194-1202.
15. Zein CO, Beatty K, Post AB, et al. Smoking and increased severity of hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis: A cross validated retrospective assessment. *Hepatology*. 2006;44(6):1564-1571.
16. Corpechot C, Gaouar F, Chrétien Y, et al. Smoking as an independent risk factor of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;56(1):218-224.
17. Jones DE, Bhala N, Burt J, et al. Four year follow up of fatigue in a geographically defined primary biliary cirrhosis patient cohort. *Gut*.

2006;55(4):536-541

18. Loria P, Marchesini G, Nascimbeni F, et al. Cardiovascular risk, lipidemic phenotype and steatosis. A comparative analysis of cirrhotic and non-cirrhotic liver disease due to varying etiology. *Atherosclerosis*. 2004;232(1):99-109.
19. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology*. 2005; 41(4):690-695.
20. Nakamuta M, Enjoji M, Kotoh K, Shimohashi N, Tanabe Y. Long-term fibrate treatment for PBC. *J Gastroenterol*. 2005;40(5):546-547.
21. Schaffner F. Paradoxical elevation of serum cholesterol by clofibrate in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1969;57(3):253-255.
22. Ahrens EH Jr, Payne MA, Kunkel HG, et al. Primary biliary cirrhosis. *Medicine (Baltimore)*. 1950;29(4):299-364.
23. Cohen LB, Ambinder EP, Wolke AM, et al. Role of plasmapheresis in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 1985 Mar;26:291-294.
24. Pells G, Mells GF, Carbone M, et al. The impact of liver transplantation on the phenotype of primary biliary cirrhosis patients in the UK-PBC cohort. *J Hepatol*. 2013; 59(1):67-73.
25. Theal JJ, Toosi MN, Gurlan L, et al. A randomized, controlled crossover trial of ondansetron in patients with primary biliary cirrhosis and fatigue. *Hepatology*. 2005; 41(6):1305-1312.
26. Kaplan MM, Bonis PA. Modafinil for fatigue in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med*. 2005;143(7):546-547.
27. Ian Gan S, de Jongh M, Kaplan MM. Modafinil in the treatment of debilitating fatigue in primary biliary cirrhosis: a clinical experience. *Dig Dis Sci*. 2009; 54(10):2242-2246.
28. Jones DE, Newton JL. An open study of modafinil for the treatment of daytime somnolence and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25(4):471-476.
29. Elta GH, Sepersky RA, Goldberg MJ, et al. Increased incidence of hypothyroidism in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1983;28(11):971-975.
30. Schussler GC, Schaffner F, Korn F. Increased serum thyroid hormone binding and decreased free hormone in chronic active liver disease. *N Engl J Med*. 1978;299(10):510-515
31. Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, et al. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 2011;377(9777):1600-1609.
32. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al, and the SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med*. 2008;359(4): 378-390.
33. Heathcote, EJ. Management of primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2000;31(4):1005-1013.
34. Invernizzi P, Lleo A, Podda M. Interpreting serological tests in diagnosing autoimmune liver diseases. *Semin Liver Dis*. 2007; 27(2):161-172.
35. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, et al. Liver autoimmune serology: a

- consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol*. 2004; 41(4):677-683.
36. Poupon R, Chazouilleres O, Corpechot C, Chrétien Y. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2006;44(1):85.
 37. Yang WH, Yu JH, Nakajima A, et al. Do antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis patients identify increased risk for liver failure?. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(12):1116-1122.
 38. Rigopoulou EI, Davies ET, Pares A, et al. Prevalence and clinical significance of isotype specific antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 2005;54(4):528-532.
 39. Nakamura M, Kondo H, Mori T, et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2007;45(1):118-127.
 40. Mendes F, Lindor KD. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008;37(2):479-484.
 41. Invernizzi P, Crosignani A, Battezzati PM, et al. Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody-positive and -negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1997; 25(5):1090-1095.
 42. Metcalf JV, Bhopal RS, Gray J, Howel D, James OF. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis in the city of Newcastle upon Tyne, England. *Int J Epidemiol*. 1997;26(4):830-836.
 43. Beuers U, Boberg KM, Chapman RW, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2009;51(2):237-267.
 44. Caballeria L, Parés A, Castells A, Ginés A, Bru C, Rodés J. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: similar incidence to that in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(4):1160-1163.
 45. Silveria MG, Suzuki A, Lindor KD. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with hprimary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48(4):1149-1156.
 46. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2012;56(1):198-208.
 47. Gómez-Domínguez E, Mendoza J, García Buey L, et al. Transit elastography to asses hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(5):441-447.
 48. Triverdi PJ, Bruns T, Cheung A, et al. Optimizing risk stratification in primary biliary cirrhosis: AST/platelet ratio index predicts outcome independent of ursodeoxycholic acid response. *J Hepatol*. 2014;60(6):1249-1258.
 49. Levy C, Naik J, Giordano C et al. Hispanics with primary biliary cirrhosis are more likely to have features of autoimmune hepatitis and reduced response to ursodeoxycholic acid tan non-Hispanics. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12(8):1398-1405.
 50. Gossard AA, Lindor KD. Development of autoimmune hepatitis in primary biliary cirrhosis. *Liver Int*. 2007;27(8):1086-1090.
 51. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative

- destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1978;379(2):103-112.
52. Scheuer PJ. Primary biliary cirrhosis: diagnosis, pathology and pathogenesis. *Postgrad Med J.* 1983;59(supl 4):106-115.
53. Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(6):318-332.
54. Poupon RE, Balkau B, Eschwege E, Poupon R A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med.* 1991;324(22):1548-1554.
55. Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, Walker V, et al. The Canadian Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1994;19(5):1149-1156.
56. Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 1994;106(5):1284-1290.
57. Combes B, Carithers Jr RL, Maddrey WC, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1995;22(3):759-766.
58. Pares A, Caballeria L, Rodes J, et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2000;32(4):561-566.
59. Corpechot C, Carrat F, Bonnard AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2000;32(6):1196-1199.
60. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 1997;113(3):884-890.
61. Goulis J, Leandro G, Burroughs A. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet.* 1999;354(9184):1053-1060.
62. Gong Y, Huang Z, Christensen E, et al C. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(8):1799-1807.
63. Shi J, Wu C, Lin Y, Chen YX, Zhu L, Xie WF. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1529-1538.
64. Lindor KD, Poupon R, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Lancet.* 2000;355(9204):657-658.
65. Angulo P, Dickson ER, Therneau TM, et al. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol.* 1999;30(5):830-835.
66. Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chretien Y, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 2005;128(2):297-303.

67. Borg PC, Schalm SW, Hansen BE, van Buuren HR. Prognosis of ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(9):2044-2050.
68. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48(3):871-877.
69. Carbone M, Mells GF, Pells G, et al. UK PBC Consortium. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2013;144(3):560-569.
70. Mitchison HC, Bassendine MF, Hendrik A, et al. Positive antimitochondrial antibody but normal alkaline phosphatase. Is this primary biliary cirrhosis? *Hepatology*. 1986;6(6):1279-1284.
71. Leuschner M, Guldutuna S, You T, Hubner K, Bhatti S, Leuschner U. Ursodeoxycholic acid and prednisolone versus ursodeoxycholic acid and placebo in the treatment of early stages of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 1996;25(1):49-57.
72. Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology*. 1999;117(4):918-925.
73. Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL, et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. *Hepatology*. 2005;41(4):747-752.
74. Angulo P, Jorgensen RA, Keach JC, Dickson ER, Smith C, Lindor KD. Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2000;31(2):318-323.
75. Hempfling W, Grunhage F, Dilger K, Reichel C, Beuers U, Sauerbruch T. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early- and late-stage primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2003;38(1):196-202.
76. Christensen E, Neuberger J, Crowe J, et al. Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary biliary cirrhosis. Final results of an international trial. *Gastroenterology*. 1985;89(5):1084-1091.
77. Lombard M, Portmann B, Neuberger J, et al. Cyclosporin A treatment in primary biliary cirrhosis: results of a long-term placebo controlled trial. *Gastroenterology*. 1993;104(2):519-526.
78. Hendrickse MT, Rigney E, Gaffner MH, et al. Low-dose methotrexate is ineffective in primary biliary cirrhosis: long term results of a placebo controlled trial. *Gastroenterology*. 1999;117(2):400-407.
79. Gonzalez-Koch A, Brahm J, Antezana C, Smok G, Cumsille MA. The combination of ursodeoxycholic acid and methotrexate for primary biliary cirrhosis is not better than ursodeoxycholic acid alone. *J Hepatol*. 1997;27(1):143-149.
80. Combes B, Emerson SS, Flye NL, et al. Methotrexate (MTX) plus ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2005;42(5):1184-1193.

81. Hoofnagle JH, Davis GL, Schafer DF, et al. Randomized trial of chlorambucil for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1986;91(6):1327–1334.
82. Talwalkar JA, Angulo P, Keach JC, Petz JL, Jorgensen RA, Lindor KD. Mycophenolate mofetil for the treatment of primary biliary cirrhosis in patients with an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(9):168–171.
83. Lens S, Leoz M, Nazal L, Bruguera M, Parés A. Bezafibrate normalizes alkaline phosphatase in primary biliary cirrhosis patients with incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Liver Int*. 2014;34(2):197–203.
84. Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2015;148(4):751–761.
85. Kowdley KV, Luketic VA, Jones DE, et al. The first new monotherapy therapeutic PBC study in a decade? An international study evaluating the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in PBC. *Hepatology*. 2011;54:416A.
86. Nevesn F, Andreone P, Mazzella G, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 2016;375(7):631–643.
87. Vuoristo M, Farkkila M, Karvonen AL, et al. A placebo-controlled trial of primary biliary cirrhosis treatment with colchicine and ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 1995;108(5):1470–1478.
88. Poupon RE, Huet PM, Poupon R, Bonnard AM, Nhieu JT, Zafrani ES. A randomized trial comparing colchicine and ursodeoxycholic acid combination to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. UDCA–PBC Study Group. *Hepatology*. 1996;24(5):1098–1103.
89. Neuberger J, Christensen E, Portmann B, et al. Double blind controlled trial of D-penicillamine in patients with primary biliary cirrhosis. *Gut*. 1985;26(2):114–119.
90. Gong Y, Klingenberg SL, Gluud C. Systematic review and metaanalysis: D-penicillamine vs. placebo/no intervention in patients with primary biliary cirrhosis–Cochrane Hepato-Biliary Group. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(11-12):1535–1544.
91. The results of a randomized double blind controlled trial evaluating malotilate in primary biliary cirrhosis. A European multicentre study group. *J Hepatol*. 1993;17(2):227–235.
92. Cormick PA, Scott F, Epstein O, Burroughs AK, Scheuer PJ, McIntyre N. Thalidomide as therapy for primary biliary cirrhosis: a double-blind placebo controlled pilot study. *J Hepatol*. 1994;21(4):496–499.
93. Angulo P, Patel T, Jorgensen RA, Thorneau TM, Lindor KD. Silymarin in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2000;32(5):897–900.
94. Stojakovic T, Putz-Bankuti C, Fauler G, et al. Atorvastatin in patients with primary biliary cirrhosis and incomplete biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2007;46(3):776–784.
95. Invernizzi P, Alvaro D, Crosignani A, Gaudio E, Podda M. Tamoxifen in

- treatment of primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2004;39(4):1175–1176.
96. Mason AL, Farr GH, Xu L, Hubscher SG, Neuberger JM.. Pilot studies of single and combination antiretroviral therapy in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(12):2348–2355.
 97. Kremer AE, Bolier R, van Dijk R, Elferink RPJO, Beuers U. Advances in pathogenesis and management of pruritus in cholestasis. *Dig Dis*. 2014;32(5):637–645.
 98. Berg CL, Gollan JL. Primary biliary cirrhosis: new therapeutic directions. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1992;192:43–49.
 99. Kusumi RK, Plouffe JF, Wyatt RH, Fass RJ. Central nervous system toxicity associated with metronidazol therapy. *Ann Intern Med*. 1980;93(1):59–60.
 100. MacQuillan GC, Neuberger J. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2003;7(4):941–956.
 101. Burra P, Burroughs A, Graziadei I, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2016;64(2):433–485.
 102. Flamm S, Gordon FD, Poupon R. Liver transplantation in primary biliary cholangitis (primary biliary cirrhosis). 2016 UpToDate. [Online].
 103. Milkiewicz P. Liver transplantation in primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2008;12(2):461–472.
 104. Carbone M, Bufton S, Monaco A, et al. The effect of liver transplantation on fatigue in patients with primary biliary cirrhosis: a prospective study. *J Hepatol*. 2013;59(3):490–494.
 105. Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl*. 2006;12(12):1813–1824.
 106. Pares A, Guañaben N. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Clin Liver Dis*. 2008;12(2):407–424.
 107. Guichelaar MMJ, Kendall R, Schomoll J, et al. Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors. *Liver Transpl*. 2006;12(9):1390–1402.
 108. Evaluación del riesgo de fractura y su aplicación en la detección de la osteoporosis postmenopausica. Informe de un Grupo de Estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS); Ginebra 1994. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37205/1/WHO_TRS_843_spa.pdf
 109. Raszeja-Wyszomirska J, Miazgowski T. Review paper: Osteoporosis in primary biliary cirrhosis of the liver. *Prz Gastroenterol*. 2014;9(2):82–87.
 110. Guañabens N, Pares A, Ros I, et al. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2005;42(4):573–577.
 111. Guañabens N, Cerda D, Monegal A, et al. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2010;138(7):2348–56.
 112. Solaymani-Dodaran M, Card TR, Aithal GP, West JL. Fracture risk in people with primary biliary cirrhosis: a population based cohort study.

- Gastroenterology. 2006;131(6):1752-1757.
113. Mounach A, Ouzzif Z, Wariaghli G, et al. Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: a case-control study. *J Bone Miner Metab.* 2008;26(4):379-384.
 114. Guañabens N, Parés A, Mariñoso L, et al. Factors influencing the development of metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 1990;85(10):1356-1362.
 115. Newton J, Francis R, Prince M, et al. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis revisited. *Gut.* 2001;49(2):282-287.
 116. Ruiz A, Trapero M, García-Buey L, et al. Hepatic Osteodystrophy in patients with chronic autoimmune cholangiopathies: primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and autoimmune cholangitis. *Ann Rheum Dis.* 2013;71:599.
 117. Solerio E, Isaia G, Innarella R, et al. Osteoporosis: still a typical complication of primary biliary cirrhosis? *Dig Liver Dis.* 2003;35(5):339-346.
 118. Frith J, Kerr S, Robinson L, et al. Primary biliary cirrhosis is associated with falls and significant fall related injury. *QJM.* 2010;103(3):153-161.
 119. Malham M, Jørgensen SP, Ott P, et al. Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than aetiology. *World J Gastroenterol.* 2011;17(7):922-925.
 120. Guañabens N, Parés A. Osteoporosis en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35(6):411-420.
 121. Guañabens N, Enjuanes A, Alvarez L, et al. High osteoprotegerin serum levels in primary biliary cirrhosis are associated with disease severity but not with the mRNA gene expression in liver tissue. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(3):347-354.
 122. Szalay F, Hegedus D, Lakatos PL, et al. High serum osteoprotegerin and low RANKL in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 2003;38(4):395-400.
 123. Stellon AJ, Webb A, Compston J, Williams R. Low bone turnover state in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1987;7(1):137-142.
 124. Cuthbert JA, Pak CY, Zerwekh JE, et al. Bone disease in primary biliary cirrhosis: increased bone resorption and turnover in the absence of osteoporosis or osteomalacia. *Hepatology.* 1984;4(1):1-8.
 125. Guañabens N, Parés A. Management of osteoporosis in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011;35(6-7):438-445.
 126. Guañabens N, Pares A, Alvarez L, et al. Collagen-related markers of bone turnover reflect the severity of liver fibrosis in patients with primary biliary cirrhosis. *J Bone Miner Res.* 1998;13(4):731-738.
 127. Yun AJ, Lee PY. Maladaptation of the link between inflammation and bone turnover may be a key determinant of osteoporosis. *Med Hypotheses.* 2004;63:532-537.
 128. Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, Collins AJ. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(1):85-89.
 129. Haugeberg G, Lodder MC, Lems WF, et al. Hand cortical bone mass and its associations with radiographic joint damage and fractures in 50–70 year old

- female patients with rheumatoid arthritis: cross sectional Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) collaborative study. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(10):1331-1334.
130. Bultink IE, Lems WF, Kostense PJ, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52(7):2044-50.
 131. Mikuls TR, Saag KG, Curtis J, et al. Prevalence of osteoporosis and osteopenia among African Americans with early rheumatoid arthritis: the impact of ethnic-specific normative data. *J Natl med Assoc*. 2005; 97(8):1155-1160.
 132. Walsh NC, Gravallese EM. Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and treatment strategies. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16(4):419-427.
 133. Annapoorna N, Rao GV, Reddy NS, Rambabu P, Rao KR.. An increased risk of osteoporosis during acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Med Sci*. 2004;1(3):152-164.
 134. Leung DY, Geha RS. Clinical and immunologic aspects of the hyperimmunoglobulin E syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1988;2(1):81-100.
 135. Jensen T, Klarlund M, Hansen M, et al. Connective tissue metabolism in patients with unclassified polyarthritis and early rheumatoid arthritis. Relationship to disease activity, bone mineral density, and radiographyc outcome. *J Rheumatol*. 2004;31(9):1698-1708.
 136. Abrahamsen B, Andersen I, Christensen SS, Skov Madsen J, Brixen K. Utility of testing for monoclonal bands in serum of patients with suspected osteoporosis: retrospective, cross sectional study. *BMJ*. 2005;330:818-822.
 137. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss. *Gut*. 2005;54:479-487.
 138. Koh JM, Kang YH, Jung CH, et al. Higher circulating hsCRP levels are associated with lower bone mineral density in healthy pre-and postmenopausal women: evidence for a link between systemic inflammation and osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 2005;16(10):1263-1271 .
 139. B Muller. Cytokine imbalance in non immunological chronic disease. *Cytokine*. 2002;18(6):334-339.
 140. Ganesan K, Teklehaimanot S, Tran TH, Asuncion M, Norris K. Relationship of C-reactive protein and bone mineral density in community-dwelling elderly females. *J Natl Med Assoc*. 2005;97(3):329-333.
 141. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, et al. Inflamm-ageing. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;908:244-254.
 142. Kiecolt-Glaser JK, Preacher KJ, MacCallum RC, Atkinson C, Malarkey WB, Glaser R. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(15):9090-9095.
 143. Goldring SR. Inflammatory mediators as essential elements in bone remodeling. *Calcif Tissue Int*. 2003;73(2):97-100.
 144. Siggelkow H, Eidner T, Lehmann G, et al. Cytokines, osteoprotegerin, and RANKL in vitro and histomorphometric indices of bone turnover in patients

- with different bone diseases. *J Bone Miner Res.* 2003;18(3):529-538.
145. Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, et al. Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade post menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2032-2042.
 146. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2000;21(2):115-137.
 147. Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, et al. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN-gamma. *Nature.* 2000;408(6812):600-605.
 148. Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest.* 2005;115(2):282-290.
 149. Pacifici R, Rifas L, McCracken R, et al. Ovarian steroid treatment blocks a postmenopausal increase in blood monocyte interleukin 1 release. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86(7):2398-2402.
 150. Moffett SP, Zmuda JM, Oakley JL, et al. Tumor necrosis factor-alpha polymorphism, bone strength phenotypes, and the risk of fracture in older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3491-3497.
 151. Garnero P. New developments in biological markers of bone metabolism in osteoporosis. *Bone.* 2014 Sep;66:46-55.
 152. Chalhoub D, Marques E, Meirelles O, et al. Health ABC Study. Association of Serum Klotho with Loss of Bone Mineral Density and Fracture Risk in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(12):304-308.
 153. Toro L. Rol de Klotho y FGF23 en la regulación del fosfato y calcio plasmático. *Rev Hosp Clín Univ Chile.* 2010;21:25-32.
 154. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med.* 1995;332(5):305-311.
 155. Kovacic N, Grcevic D, Katavic V, Lukic IK, Marusic A. Targeting Fas in osteoresorptive disorders. *Expert Opin Ther Targets.* 2010;14(10):1121-1134.
 156. Glass L, Su G. Metabolic Bone Disease in Primary Biliary Cirrhosis. *Gastroenterol Clin N Am.* 2016;45(2):333-343.
 157. Beuers U, Boberg KM, Chapman RW, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2009;51(2):237-267.
 158. Guañabens N, Monegal A, Cerdá D, et al. Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2013;58(6):2070-2078.
 159. Musialik J, Petelenz M, Gonciarz Z. Effects of alendronate on bone mass in patients with primary biliary cirrhosis and osteoporosis. Preliminary results after 1 year. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(7):873-874.
 160. Zein CO, Jorgensen RA, Clarke B, et al. Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology.* 2005;42(4):762-771.

161. Koshihara Y, Hoshi K, Okawara R, et al. Vitamine K stimulates osteoblastogenesis and inhibits osteoclastogenesis in human bone marrow cell culture. *J Endocrinol.* 2003;176(3):339-348.
162. Cockayne S, Adamson L, Lanham-New S, et al. Vitamin K and the prevention of fractures. *Arch Intern Med.* 2006;166(12):1256-1261.
163. Rudic JS, Poropa G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Hormone replacement for osteoporosis in women with primary biliary cirrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;12:CD009146.
164. Dresner-Pollak R, Gabet Y, Steimatzky A, et al. Human parathyroid hormone 1-34 prevents bone loss in experimental biliary cirrhosis in rats. *Gastroenterology.* 2008;134(1):259-267.
165. Levy C, Harnois DM, Angulo P, et al. Raloxifen improves bone mass in osteoponeic women with primary biliary cirrhosis: result of pilot study. *Liver Int.* 2005;25(1):117-121.
166. Dempster DW, Lambing CL, Kostenuik PJ, Grauer A. Role of RANK ligand and denosumab, a targeted RANK ligand inhibitor, in bone health and osteoporosis: a review of preclinical and clinical data. *Clin Ther.* 2012;34(3):521-536.
167. FRAX TOOL. [Online]. Available from: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>.
168. Tosteson ANA, Melton III LJ, Dawson-Hughes B, et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):437-447.
169. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005;115(12):3318-3325.
170. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359-2381.
171. Sánchez-González MC. FGF-23: ¿sólo regulador del metabolismo del fósforo o algo más? *Reumatol Clin.* 2011;7(Suppl 2):S5-7.
172. Kanis JA, Cooper C, Burlet N, et al en representación de la European Society for Clinical and Economic Aspects os Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Guía Europea para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en la mujer postmenopáusica. *Osteoporosis International.* 2008;19(4):399-428.
173. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Elastografía de Transición (FibroScan®) en el diagnóstico de fibrosis hepática: revisión sistemática y meta-análisis. Informe Público de Evaluación de Tecnologías sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. 2009;IPE 09/59.
174. Lédinghen D. Metavir score: Transient elastography (FibroScan). *Gastroentérologie Clin Bio.* 2008;32:58-67.
175. Colmenero. The value of MELD in the allocation of priority for liver transplantation candidates. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33(4):330-336.
176. Rehm J, Room R, Monteiro M, et al. Alcohol use. Comparative quantification of health risk: Global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. The WHO. 2004;1:959-1108.
177. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin.*

- 2001;116(3):86-88.
178. Quarles. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *Journal Clin Invest*. 2008;118(12):3820-3928.
 179. Fernández-Delgado JAO. ¿Podría el índice FRAX® modificar el tratamiento de la osteoporosis?. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2012.4(1);23-26.
 180. Mesa Ramos M. Métodos Diagnósticos en Osteoporosis. *ARC en Osteoporosis (Abstract)*. 2011:Ed Luzan;38.
 181. Martínez Rodríguez M.E. Métodos Diagnósticos en Osteoporosis. *ARC en Osteoporosis (Abstract)*. 2011:Ed. Luzan;60.
 182. Saidenberg-Kermanac'h N, Cohen-Solal M, Bessis N, et al. Role for osteoprotegerin in rheumatoid inflammation. *Joint Bone Spine*. 2004;71(1):9-31.
 183. Ruiz-Gaspa S, Dubreuil M, Guañabens N, et al. Ursodeoxycholic acid protects osteoblastic cells from bilirubin and lithocholic acid induced apoptosis. *Hepatology*. 2013;58(Suppl 4):1055A.

VIII. ACTIVIDADES CIENTÍFICAS DERIVADAS DE LA TESIS

INTERNACIONALES

-Ruiz A, Trapero M, García-Buey L, Moreno-Otero R, Vega G, Camacho D, Castañeda S, Vicente E. Hepatic Osteodystrophy patients with chronic autoimmune cholangiopathies: primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and autoimmune cholangitis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 71: 599.

NACIONALES

-Ruiz Rubí A, Camacho Fernández D, Moreno Otero R, García-Buey L, Vicente Rabaneda E, Trapero Marugán M. Alteración del Metabolismo fosfo-cálcico en colangiopatías autoinmunes: cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (CEP) y colangitis autoinmune (CAI). *Rev Esp Enferm Dig* 2011; 103 (sup I): 150.

-Rubí AR, Trapero Marugán M, García-Buey L, Moreno Otero R, Vega G, Camacho Fernández D, Castañeda Sanz S, Vicente Rabaneda E. Consecuencias clínicas de las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico en pacientes con colangiopatías crónicas autoinmunes: cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (CEP) y colangitis autoinmune (CAI). 2012; 35 (sup E1): 174-175.

-Rubí AR, Trapero Marugán M, García Buey L, Moreno Otero R, Vega G, Camacho Fernández D, Castañeda Sanz S, Vicente Rabaneda E. Osteodistrofia hepática en pacientes con colangiopatías crónicas autoinmunes: cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (CEP) y colangitis autoinmune (CAI). *Reumatol Clin*. 2012; 8: 117-118.

-Rubí AR, Trapero Marugán M, García-Buey L, Moreno-Otero R, Camacho FD, Castañeda Sanz S, Vicente Rabaneda E. Osteopatía en colangiopatías crónicas autoinmunes: cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (CEP) y colangitis autoinmunes (CAI). *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2012; 4; 3: 31.

-Osteopatía en colangiopatías crónicas autoinmunes: cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (CEP) y colangitis autoinmune (CAI) [póster]. Rubí AR, Vicente E, Castañeda S, Trapero M, Camacho D, García-Buey L, Moreno-Otero R. Rev Esp Enferm Dig 2013; 105 (sup I): 77-78.

IX. ANEXOS

ANEXO 1. CUESTIONARIO PARA EL PACIENTE**CUESTIONARIO PARA EL PACIENTE****ETIQUETA DEL PACIENTE**

Nombre:

Fecha de nacimiento:

1. ALTURA :
2. PESO :
3. DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD :
4. ¿A QUÉ EDAD TUVO LA ÚLTIMA MENSTRUACIÓN?
5. ¿FUMA?
6. ALCOHOL :
 - ¿Cuántas cervezas o vinos al día?
 - ¿Cuántas copas al día?
7. ¿LE HAN DIAGNOSTICADO ALGUNA VEZ DE...?
 - ¿Diabetes?
 - ¿desde hace cuánto?
 - ¿Colesterol alto?
 - ¿Tensión arterial alta?
 - ¿Enfermedad del corazón?
 - ¿cuál?
 - ¿Enfermedad del riñón?
8. ¿SUFRE USTED DOLOR DE MANERA HABITUAL? Defínalo del 1 al 10 siendo el 0 "no dolor" y el 10 el "máximo de dolor".
9. SOBRE FRACTURAS ÓSEAS:
 - ¿Ha tenido alguna vez una fractura?
 - ¿En qué partes del cuerpo?
 - ¿Su padre o su madre padecieron una fractura de cadera?
10. ¿ALGUNA VEZ HA TOMADO CORTICOIDES DURANTE MÁS DE 3 MESES?
11. ¿TIENE HECHO?
 - ¿ANALÍTICA?
 - ¿FIBROSCAN?
 - ¿DENSITOMETRÍA?
 - ¿RADIOGR AFÍAS?
12. ¿SIGUE USTED UN RÉGIMEN ESPECIAL POR ALGUNA ENFERMEDAD?
 - ¿Cuál?
13. LISTADO DE TRATAMIENTOS QUE TOMA
 - 1.
 - 2.
 - 3.
 - 4.
 - 5.
 - 6.
 - 7.
 - 8.
 - 9.
 - 10.
 - 11.
 - 12.

ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
“IMPLICACIONES DE FGF23 Y KLOTHO EN LA OSTEODISTROFIA HEPÁTICA DE LA CIRROSIS BILIAR PRIMARIA”

Estimado paciente:

Le proponemos participar en un proyecto de investigación que estamos realizando en el Sº de Digestivo y de Reumatología del Hospital Universitario de La Princesa. El objetivo de dicho proyecto es estudiar el metabolismo óseo en pacientes con su patología. Su participación en este estudio no va a suponer ningún riesgo para usted porque, con fines de investigación, sólo se obtendrá una muestra de sangre para detectar unas proteínas (FGF 23, Klotho y TNFalfa) y se recogerán de su historia clínica los resultados de otras pruebas diagnósticas que se le realizan según práctica clínica habitual por su patología. No se le va a añadir ninguna medicación más que la pautaada como necesaria para su enfermedad, según la práctica clínica habitual.

Este es un estudio de investigación sin ánimo de lucro y realizado al amparo de la Ley 14/2007 de investigación biomédica por lo que ningún paciente que acepte participar en él obtendrá beneficio económico. Asimismo, usted no obtendrá ningún beneficio terapéutico por ceder estos datos para llevar a cabo investigación básica-clínica. Sin embargo, los conocimientos obtenidos en este estudio pueden suponer una valiosa ayuda para el entendimiento de su enfermedad lo que puede redundar en la mejora del pronóstico y la optimización terapéutica. Igualmente, queremos hacer constar la posibilidad de volver a contactar con usted para solicitarle datos adicionales o la utilización de sus resultados para completar éste u otros estudios, siempre que usted estuviera dispuesta/o a ello y así lo autorizase. Podremos informarle, si usted lo desea, de los resultados de sus análisis y pruebas, pero también puede elegir no ser informado de dicha información.

Los datos resultantes del estudio serán tratados con absoluta confidencialidad de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y las medidas de seguridad en el tratamiento de la información conforme al R.D. 1720/2007 y, aunque los resultados sean publicados, no se revelará su identidad, pudiendo ejercer en su caso los derechos de acceso, rectificación, cancelación y/u oposición al estudio. Esta autorización se lleva a cabo de forma voluntaria con fines de investigación, motivo por el cual se precisa de su firma en este consentimiento informado. Asimismo, si tiene alguna duda sobre la información que acaba de leer, pregunte al médico que le ha facilitado esta hoja. Si desea más información al respecto puede consultar a los investigadores responsables, Dra. Alicia Ruiz Rubí y Dr. Ricardo Moreno-Otero del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa, en el teléfono 91-3093911.

CONSENTIMIENTO INFORMADO:

- ☐ El/la Dr./a..... me ha explicado de forma satisfactoria en qué consiste, la realización y el objetivo del estudio.
- ☐ He comprendido todo lo anterior perfectamente y doy mi consentimiento para que se utilicen los resultados de mis pruebas para la investigación descrita en la hoja de información al paciente. Por tanto, entiendo la ausencia de lucro económico de este estudio por lo que renuncio explícitamente a cualquier remuneración económica.
- ☐ Quiero que se me informe de los resultados obtenidos en este estudio
- ☐ No quiero ser informado de los resultados obtenidos en este estudio

El paciente (nombre, apellido y DNI).....
 El representante legal (nombre, apellidos y DNI).....
 como representante del paciente.....
 El testigo (nombre, apellido y DNI).....

Fecha/firma.....

Dr/a..... he informado a este paciente del propósito y naturaleza del estudio de investigación.

Fecha/firma del médico responsable:.....

Alicia R. Rubí

Facultativo Especialista de Área en Ibiza y Formentera

Ex residente de Aparato Digestivo en Hospital Universitario La Princesa